

Aus der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der Stabilität von Schanzschrauben im Knochen
im externen Fixateurverbund
zu ausgewählten Zeitpunkten am Schafmodell

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Theresa Maria Reuther

aus Rüdersdorf

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr.-Ing. G. Duda
2. Prof. Dr. habil. M. M. Morlock
3. Prof. Dr. H. Bragulla

Datum der Promotion: 26.10.2005

deutscher Abstract

Externe Fixateure werden häufig für die Stabilisierung und Behandlung schwerer Frakturen genutzt. Schraubenkanalinfektionen können zu Komplikationen, wie Osteomyelitis und Stabilitätsverlusten führen. Es ist unklar, ob Schraubenkanalinfektionen zu Schraubenlockerungen führen, oder aber ob der Stabilitätsverlust von Schrauben in Schraubenkanalinfektionen resultiert. Das Ziel dieser Studie ist es, einen Zusammenhang zwischen der mechanischen Stabilität, dem Auftreten von Infektionen und der osseären Verankerung darzustellen.

An 27 Schafen wurde eine standardisierte Osteotomie (3mm weiter Frakturspalt) der rechten Tibia durchgeführt und mit einem monolateralen Fixateur externe stabilisiert. Die Tiere wurden randomisiert in drei Gruppen mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen eingeteilt.

Während der täglichen Pinpflege wurde die Haut um die Schraubeneintrittsstellen begutachtet. Radiologische Verlaufskontrollen erfolgten in wöchentlichen Abständen. Nach 3, 6 und 9 Wochen wurden die Tiere getötet und die Ausdrehmomente der Schrauben gemessen und mikrobiologische Abstriche genommen. Knochenschnitte durch die Schraubenkanäle wurden für histologische, histochemische und histomorphometrische Analysen genommen.

In dieser Studie scheint es zu einer Zunahme der Stabilisierung der osseären Verankerung während des Heilungsverlaufes trotz Remodeling in der Kortikalis, resultierend in einem Anstieg der Knochendichte, zu kommen. Da die kortikale Knochendichte über die Zeit abnimmt, kann die zunehmend stabilere Verankerung der Schrauben einzig über eine gleichzeitige periostale Kallusdichtezunahme erklärt werden. Die größten Ausdrehmomente des neugebildeten periostalen Kallus wurden zum Sechswochenzeitpunkt gemessen. Danach nimmt die periostale Kallusfläche ab, wohingegen die Kallusdichte zunimmt.

Im Gegensatz zu klinischen Studie wurde nur eine geringe Anzahl von Schraubenkanalinfektionen in dieser tierexperimentellen Studie gesehen. Die mikrobiologisch Besiedelungsrate (15%) war dreifach höher als die klinisch bestätigten Infektionen. Hingegen war die Osteolyse rate (28%) doppelt so hoch wie die mikrobiologisch bestätigte Infektionsrate. Eine Korrelation zwischen Infektion, Osteolyse und Pinlockerung konnte nicht gefunden werden.

Um Schraubenlockerungen zu vermeiden, sollte die Kallusformation, welche ein entscheidender Faktor für die Stabilität der Schraube im Knochen während des kortikalen Remodeling zu sein scheint, unterstützt werden. Eine Schraubenstabilität, die auf eine kortikale Stabilität zielt, kann zum Vermeiden von Schraubenlockerungen im externen Fixateur führen.

englischer Abstract

External fixators are frequently used for the stabilization and the treatment of problematic fractures. Pin track infections have been shown to cause complications, such as osteomyelitis and loss of stability of osteosynthesis. It remains unclear, whether pin track infection provokes pin loosening, or loss of the pin stability results in pin track infections.

The aim of this study was to investigate the correlation between the mechanical stability of pins, the incidence of pin track infections and the osseous anchorage of pins.

27 sheep underwent a standardized osteotomy (3 mm gap) of the right tibia. The tibiae were stabilized by a monolateral external fixator. The animals were randomly divided into three groups in regards to the observation period.

Within the daily pin care routine, the skin around the pin entries was scored. Radiographs were taken at weekly intervals. After 3, 6 and 9 weeks, the animals were sacrificed and the extraction torque of all pins was determined, and microbiological analyses were taken. Bone sections through the pintracks were taken for histological, histochemical and histomorphometrical analysis.

This study reveals an increasing stability of osseous pinanchorage over the course of healing, in spite of cortical remodeling, resulting in decreased bone density.

As the cortical bone density decreased over time, the increased anchorage-stability of the pins can only be satisfactorily explained by the simultaneous increase of the periosteal callus bone density. The magnitude of the extraction force is determined by the newbuilt periosteal callus, which is at its biggest value at six weeks. Afterwards, the periosteal callus area abates, while the callus bone density accumulates.

In contrast to clinical studies, a low percentage of pin track infections was seen in this animal study. The microbiologically affirmed infection rate (15%) was three times higher than the clinical ascertained. Whereas the evidence of osteolysis (28%) was twice as high as the microbiological diagnosed infection-rate. Despite the low infection rate, evidence of cortical lysis could not be prevented. No correlation could be found between infection, osteolysis and pin loosening.

To avoid pin loosening, callus formation, which seems to be one of the essential factors in pin fixation during cortical remodeling, should be supported. Pin anchorage, which targets a cortical anchorage only, may fail to avoid pin loosening in external fixation.

Schlagworte:

Schraubenstabilität, externe Fixation, externer Fixateur, Schraubenkanalinfektion, Schraubenlockerung, Eindrehmoment, Ausdrehmoment, Histologie, Mikrobiologie, Histochemie, Histomorphometrie, Schrauben-Knochen-Verbindung, Schrauben-Knochen-Grenzfläche, Kortikalis, Knochendichte, Kallus

Keywords:

pin-anchorage, osseus anchorage of pins, external fixation, external fixator, pin track infection, pin loosening, loss of pin stability, , insertion torque, extraction torque, histological analysis, microbiological analysis, histochemical analysis, histomorphometry, pin-bone interface, screw bone interface, cortical bone, bone density, callus

gewidmet

meiner Schwester Julia, deren tollkühner sportlicher Einsatz

meine Aufmerksamkeit auf den Fixateur externe lenkte

Inhaltsverzeichnis

deutscher Abstract	3
englischer Abstract	4
gewidmet	6
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	10
1 EINLEITUNG	11
2 STAND DES WISSENS	12
2.1 Knochen	12
2.1.1 Struktureller Aufbau von Knochen	12
2.1.2 Blutversorgung	13
2.1.3 Osteone	14
2.1.4 Modeling und Remodeling	15
2.1.5 Frakturheilung	16
2.2 Fixateur externe – Ein Überblick	16
2.2.1 Geschichte	16
2.2.2 Indikation	17
2.2.3 Vorteile	17
2.2.4 Nachteile	18
2.2.5 AO-Fixateur	19
2.2.6 Fixateurdesign	19
2.2.7 Schraubendesign	20
2.2.8 Biomechanische Kräfte an der Knochen-Schrauben-Kontaktzone	23
2.3 Grundlagen der Implantation von Schanzschrauben	24
2.3.1 Vorspannung	24
2.3.2 Biegevorspannung	24
2.3.3 Radiale Vorspannung	24
2.3.4 Bohren	25
2.4 Implantatmaterialien	27
2.4.1 Metallimplantate	27
2.4.2 Biomaterialien	28
2.4.3 Eigenschaften von Implantatmaterialien	29
2.5 Schraubenlockerungen	30
2.5.1 Nicht entzündlich bedingte Schraubenlockerungen	30

2.5.2	Entzündlich bedingte Schraubenlockerungen	32
2.6	Hypothesen und Ziele.....	34
3	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	Tiere und Tierhaltung.....	36
3.2	Versuchsaufbau	36
3.2.1	Versuchsplan	36
3.2.2	Fixateur externe.....	37
3.2.3	Operation.....	38
3.2.4	Nachbetreuung der Tiere und Datensammlung.....	40
3.3	Gewinnung und Aufarbeitung der Proben	41
3.3.1	Tötung	41
3.3.2	Mikrobiologie.....	41
3.3.3	Sägen	42
3.3.4	Fixieren und Einbetten der Proben.....	42
3.3.5	Schneiden am Mikrotom	43
3.3.6	Histologische Färbungen.....	43
3.3.6.1	Kombinierte Safranin-Orange / van Kossa-Färbung.....	44
3.3.6.2	Enzymhistochemie	44
4	AUSWERTUNG	45
4.1	Pinpflegeprotokoll / Score.....	45
4.2	Drehmomente	45
4.3	Radiologie	45
4.4	Mikrobiologie.....	46
4.5	Histomorphometrie.....	47
4.6	Histologisches Grading	51
4.7	Histochemie.....	52
4.8	Statistik.....	52
4.8.1	Drehmomente	52
4.8.2	Radiologie	53
4.8.3	Mikrobiologie.....	53
4.8.4	Histomorphometrie.....	53
4.8.5	Histologisches Grading	54
4.8.6	Histochemie.....	54
5	ERGEBNISSE.....	55

5.1	Pinpflge.....	55
5.2	Drehmomente	55
5.3	Radiologie	56
5.4	Mikrobiologie.....	58
5.5	Histomorphometrie.....	59
5.6	Histologisches Grading	65
5.7	Histochemie.....	72
5.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	75
6	DISKUSSION	77
6.1	Diskussion Material und Methoden	77
6.1.1	Tiermodell	77
6.1.2	Versuchsaufbau	78
6.1.3	Pinpflge.....	80
6.1.4	Ein- und Ausdrehmomente.....	81
6.1.5	Mikrobiologie.....	82
6.1.6	Entnahme der Bohrkanäle	83
6.1.7	Histologisches Grading	83
6.1.8	Histochemie.....	84
6.1.9	Histomorphometrie.....	84
6.2	Diskussion Ergebnisse.....	85
6.2.1	Stabilität, mechanisch bestätigt.....	85
6.2.2	Stabilität, histologisch bestätigt.....	88
6.2.3	Infektionen	91
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	94
	Literaturverzeichnis.....	95
	Danksagung.....	103
	Lebenslauf	104
	Erklärung an Eides statt.....	105

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AO	Arbeitsgruppe Osteosynthese
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Fa.	Firma
h	Stunde
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
Kallusfl.	Kallusfläche
KBE	Koloniebildende Einheiten
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
min	Minuten
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
µm	Mikrometer
NaCl	Natriumchlorid
Ncm	Newton Zentimeter
PMMA	Polymethylmetacrylat
ROI	Region Of Interest
s. o.	siehe oben
s. S.	siehe Seite
s. u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
v. l. n. r.	von links nach rechts
vs.	versus
Wo.	Wochen
z. B.	zum Beispiel
°	Grad
%	Prozent

1 EINLEITUNG

Das wesentliche Ziel in der Behandlung einer Fraktur ist die Wiederherstellung der Gebrauchsfähigkeit der betroffenen Extremität. Zur Frakturbehandlung stehen derzeit verschiedene Osteosynthesesysteme zur Verfügung. Doch nur unter Berücksichtigung biologischer und biomechanischer Gegebenheiten können optimale Ergebnisse erzielt werden.

Da ein System nur so stark wie sein schwächstes Glied sein kann, ist die Schanzschraube als verbindendes und kräfteübertragendes Element zum äußeren Kraftträger von entscheidender Bedeutung für die Osteosynthese mittels Fixateur externe. Auf der Integrität der Knochen-Schrauben-Kontaktfläche beruht dementsprechend der Erfolg der Frakturstabilisierung (Masse, et al., 2000; Moroni, et al., 2002).

Nur wenn die Faktoren bekannt sind, die auf die Schrauben-Knochen-Verbindung wirken, ist es möglich, die Verbindung zwischen Knochen und Schanzschraube zu optimieren und die Rate an Schraubenlockerungen zu senken (Orienti, et al., 1999).

In dieser Studie wurde deshalb die Einheilung von Schanzschrauben eines externen Fixateurs im Knochen untersucht und zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Dabei wurden die Schwerpunkte auf die Erfassung von Schraubenlockerungen und Schraubenkanalinfektionen gelegt, Probleme, die im klinischen Alltag wiederholt auftreten und schwerwiegende Folgen (über Osteomyelitiden und Pseudarthrosen bis hin zu Amputation) nachsichziehen (Jukema and Hierholzer, 1997; Karnezis, et al., 1999; Pommer, et al., 1998).

Das Entstehen von Bohrkanalinfektionen wird durch Schraubenlockerungen gefördert. Aus diesen ist die Entwicklung von Osteomyelitiden möglich, die letztendlich Amputationen bedingen können (Karnezis, et al., 1999). Daher wird eine gute initiale und dauerhafte Integration angestrebt, um die Komplikationsrate so gering wie möglich halten zu können.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erfassung der biologischen Reaktionen des die Schanzschraube umgebenden Gewebes und speziell der Knochen-Schrauben-Verbindung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Frakturheilung.

Eine Studie dieser Größenordnung ist einmalig und in der Literatur bisher nicht beschrieben. Es wurden 27 Merinomix-Schafe in drei Gruppen mit unterschiedlichen Standzeiten eingeteilt. Mit Hilfe biomechanischer, radiologischer, mikrobiologischer, histologischer, histochemischer sowie histomorphometrischer Verfahren wurden die durch die implantierten Schanzschrauben hervorgerufenen Reaktionen im Knochengewebe umfassend dokumentiert und analysiert.

2 STAND DES WISSENS

2.1 Knochen

2.1.1 Struktureller Aufbau von Knochen

Das Skelettsystem umfasst bedeutende Funktionen für den menschlichen Organismus. Dabei ist die Stütz- und Haltefunktion vordergründig, während es aber auch als Speicherorgan für die Kalziumhomöostase dient (Remedios, 1999; Schmolke, 2001). So besteht Knochen zu einem Drittel aus Wasser und zu zwei Dritteln aus einem organischen (ca. 23 %) und einem anorganischen (ca. 44 %) Anteil (Waldeyer, 1993). Die organischen Bestandteile enthalten Knochenzellen und extrazelluläre Matrix, während die mineralische Komponente aus Kalzium und Phosphat in Form von Hydroxylapatitkristallen besteht (Remedios, 1999).

Die auf der Oberfläche des Knochens gelegenen Osteoblasten und Osteoklasten sowie die intraosseären Osteozyten dienen als Knochenzellen der Vermittlung beider Funktionen.

Die äußere Form des Skelettes, die trabekuläre Mikroarchitektur und die Knochenmasse werden durch Regulation verschiedener Leistungen aller Knochenzellen beeinflusst.

Osteoblasten synthetisieren die organischen Bestandteile der Knochengrundsubstanz (Kollagen, Proteoglykane, Glykoproteine) und sind ebenso an der Bildung der verkalkten Grundsubstanz beteiligt (Schmolke, 2001). Sie stammen von pluripotenten Mesenchymzellen ab, die an der Knochenoberfläche sowie im Periost als auch im Endost zu finden sind (Wolf et al., 1982).

Diese knochenaufbauenden Zellen liegen an der Oberfläche von Knochenbälkchen ähnlich eines einschichtigen Epithels dicht nebeneinander. Stehen die Zellen mit der Knochengrundsubstanz in Verbindung, so werden Syntheseprodukte abgegeben und Matrixvesikel abgeschnúrt. Die dadurch entstehende, noch nicht verkalkte Grundsubstanz wird als Osteoid (Vorknochen) bezeichnet (Junqueira, 1996).

Aus 10 % der Osteoblasten gehen Osteozyten hervor, die der Erhaltung der Knochengrundsubstanz dienen. Werden Osteoblasten eingemauert, verlieren sie das Ergastoplasma (Golgi-komplexe und rauhes endoplasmatisches Retikulum), nicht aber Mitochondrien und Enzyme, und wandeln sich so zu Osteozyten um. Die reifen Osteozyten liegen in Schichten angeordnet in verkalkter Grundsubstanz (Junqueira, 1996; Leonhardt, 1990). Gehen sie zugrunde, wird die benachbarte Matrix abgebaut (Noble and Reeve, 2000).

So kommuniziert jeder Osteozyt über feine Zellfortsätze mit den Nachbarosteozyten und mit den auf der Knochenoberfläche gelegenen Zellen. Die Zellfortsätze, die dem Stofftransport dienen und in den Canaliculi ossei liegen, stehen untereinander durch Gap junctions in Verbindung (Palumbo, et al., 1990).

Ein geordneter Knochenabbau ist für die normale Entwicklung, die biomechanischen Anpassungsmöglichkeiten und die ständige Erneuerung des Skelettsystems von entscheidender Bedeutung (Amling and Delling, 1996; Teitelbaum, 2000).

Die Resorption der Knochengrundsubstanz wird durch Osteoklasten bewerkstelligt, die nur 1 % der gesamten Knochenoberfläche bedecken. Diese beweglichen, mehrkernigen (≥ 50 Zellkerne) Riesenzellen entstehen durch asynchrone Fusion von mononukleären Vorläuferzellen der Granulozyten-Makrophagen-Linie aus dem Knochenmark (Schiebler, 1999). Osteoklasten, die als einziger Knochenzelltyp mineralisiertes Gewebe abbauen können, synthetisieren, transportieren und sezernieren große Mengen proteolytischer Enzyme (Waldeyer et al., 1993). Ein Osteoklast kann pro Zeiteinheit die gleiche Knochenmenge abbauen, die von 100 bis 150 Osteoblasten aufgebaut wurde (Junqueira, 1996). Dabei entstehen Einbuchtungen der Grundsubstanz, die als Howship-Lakunen bezeichnet werden (Schmolke, 2001).

Eine Störung der Funktion von Osteoklasten (Knochenabbau) und Osteoblasten (Knochenaufbau) kann zu einer übermäßigen Knochendichte (Osteopetrose, Osteosklerose) oder einem Knochenverlust (Osteopenie) führen (Schiebler, 1999).

2.1.2 Blutversorgung

Die Blutversorgung langer Röhrenknochen erfolgt über verschiedene Systeme. Im proximalen Drittel des Röhrenknochens tritt die Arteria nutritia durch die Kortikalis in den Markraum und bildet die sich verzweigende Markraumarterie. Aus periostalen Arterien entspringen segmental Gefäße, die die Ernährung des Knochens sichern. Hingegen befindet sich im metaphysären Bereich ein arterielles System, das beim unverletzten Erwachsenen nur von untergeordneter Bedeutung ist (Macnab and De Haas, 1974).

Bei einer Fraktur wird der longitudinal ausgerichtete endostale Blutfluss unterbrochen. Dabei ist die periostale segmentale Blutzufuhr für die Revaskulierung des distalen Fragmentes umso bedeutender, je weiter proximal die Fraktur gelegen ist (Macnab and De Haas, 1974). Die metaphysären Arterien können ebenfalls bei einer Verletzung der A. nutritia hypertrophieren und dadurch den kortikalen Blutfluss unterstützen (Remedios, 1999).

Wird jedoch Knochen von der arteriellen oder venösen Gefäßversorgung abgetrennt, so stirbt dieser (James and Steijn-Myagkaya, 1986). Da jede osseäre Reparatoren extrem stoffwechselaktiv ist, bedarf sie der Neubildung von Gefäßen. Diese entstammen aus der Markhöhle, dem Periost oder Muskelansätzen. Eine Revaskularisation ist aber auch aus der vitalen Grenzschicht des Knochens über den Haversschen Umbau möglich (Stürmer, 1996). Hingegen haben Schrauben, die im Rahmen einer Fixateur-externe-Osteosynthese den Markraum durchbohren, keinen großen Einfluss auf die osseäre Blutversorgung, weil entstehende minderversorgte Zonen durch Kollateralgefäße versorgt werden können (Rhineland, 1974).

2.1.3 Osteone

Histologisch lassen sich zwei Arten von Knochengewebe unterscheiden: Geflechtknochen, der sich aus unregelmäßig angeordneten Knochenbälkchen zusammensetzt, und Lamellenknochen, der aus Osteonen aufgebaut ist.

Osteone, die auch als Haverssche Systeme bezeichnet werden, bilden die Grundlage kortikalen Knochens (Remedios, 1999). Die Haversschen Systeme bestehen aus einem Zentralkanal (Haverskanal), um den konzentrisch eine unterschiedliche Anzahl von Lamellen (3 bis 20 pro Osteon) mit ihren Osteozyten angeordnet sind. Der Aufbau eines Osteons beginnt mit der Bildung der äußersten Lamelle, die folglich jeweils die älteste Lamelle ist. Ausgehend von dieser bilden sich in Richtung auf den Zentralkanal weitere Lamellen, die gleichzeitig den Kanal einengen. Das einzelne Osteon ist zentimeterlang und enthält im Zentrum ein 20 bis 300 µm weites Kanälchen mit Blutgefäßen (Haverssche Gefäße) (Junqueira, 1996).

Die Haversschen Gefäße, Kapillaren und postkapilläre Venen bestimmen den Verlauf der Osteone und sind in der Längsachse der Diaphyse ausgerichtet. Untereinander sowie mit den Gefäßen des Periostes und des Markraumes werden sie durch radial angeordnete, die Osteone perforierende Gefäße (Volkmannsche Gefäße) verbunden (Leonhardt, 1990). Die Lücken zwischen den Osteonen werden durch Schaltlamellen, die Reste älterer Osteone sind, ausgefüllt. Außen wird der Diaphysenzylinder von der äußeren Generallamelle zum Periost und innen der Markraum von der inneren Generallamelle zum Endost umfasst (Junqueira, 1996; Schiebler, 1999).

Letztendlich sind die mechanischen Eigenschaften des kortikalen Knochens nicht in alle Richtungen gleich. Dieser ist in longitudinaler Ausrichtung stabiler als in tangentialer oder radialer Richtung. Die Erklärung jenes Phänomens des „anisotropischen Knochens“ (Cordey, 2000) begründet sich in der Ausrichtung der Osteone, die entlang der longitudinalen Knochenachse angeordnet sind.

2.1.4 Modeling und Remodeling

Das Modeling umfasst den Umbau von Geflechtknochen in lamellärem Knochen, der in Zusammenhang mit dem Knochenwachstum steht (Braun and Ruter, 1996; Noble and Reeve, 2000).

Eine besondere Fähigkeit des Knochens besteht in der Möglichkeit der Anpassung seiner Architektur an die mechanischen Bedürfnisse des Skeletts (Rubin and Lanyon, 1984). Durch veränderte statische und dynamische Verhältnisse werden innerhalb der Kortikalis vorhandene Lamellensysteme resorbiert und durch neue, anders angeordnete ersetzt. Die Auslöser dieser Umbauvorgänge sind direkt auf die mechanischen Belastungen des jeweiligen Knochengewebes zurückzuführen. Zu hohe oder aber auch zu geringe Belastungen führen zu einer Resorption des Knochens (Beaupre, et al., 1990; Martin, 2000). Dies stellt einen physiologischen Vorgang dar, der lebenslang anhält und als Remodeling bezeichnet wird.

Der Osteonenregeneration in der Substantia compacta (= Kortikalis) liegt ein zyklisch aufeinanderabgestimmtes Zusammenwirken von Mesenchymzellen, Osteoklasten und Osteoblasten zugrunde. Sich im Umbau befindende Osteone werden als „Basic Multicellular Unit“ (Frost, 1989), „Bone Metabolising Unit“ oder auch als „Bone Remodeling Unit“ bezeichnet (Schmolke, 2001).

Der Osteonenumbau geschieht in Etappen (Wolf, 1982). Nach der Aktivierung folgt eine Latenzperiode, bis mit der Ausbildung der Resorptionskanäle die notwendigen Voraussetzungen für die Formation der um die zentralen Gefäßkanäle geschichteten Knochenlamellen gegeben sind. Der Resorptionskanal wird dann durch Osteoklasten der Kompakta in axialer Richtung verlängert. Danach wird der neugebildete Knochen zentripetal angelagert, bis im regenerierten Knochenabschnitt das ursprüngliche Lumen des Haversschen Kanal wieder erreicht ist. Der Latenzzeit folgen die initialen Ossifikationsvorgänge mit einer anschließenden enormen Intensivierung des kortikalen Haversschen Umbaues und später erfolgreicher Rekonstruktion der Kortikalisstrukturen.

Werden nun infolge einer Osteosynthese orthopädische Schrauben in Knochen implantiert, finden Reaktionen zwischen dem knöchernen Gewebe und dem Implantat statt (Schatzker, 1995). Das umliegende Gewebe einer stabil im Knochen fixierten Schraube bildet Knochen substanz aus. Ist das Implantat nur relativ stabil verankert, wird die gebildete Knochen substanz zunächst mit differenziertem fibrösem Bindegewebe durchsetzt. Ein instabiles Implantat wird jedoch nur von einem lockeren fibrösen Gewebe umgeben, wobei der umliegende Knochen aktiv resorbiert wird. Statt einer knöchernen Integration der Schraube erfolgt ein ver-

stärktes Remodeling (Haversscher Umbau) als Folge einer veränderten Belastung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche (Schatzker, 1995).

2.1.5 Frakturheilung

Die indirekte Knochenheilung wird in fünf, teilweise überlappende Phasen gegliedert: Fraktur-, Entzündungs-, Granulationsphase, Phase der Kallushärtung und letztendlich Phase des Modeling und Remodeling (Braun and Ruter, 1996).

Im Gegensatz zu der indirekten Frakturheilung, die durch das Auftreten von peri- und endostalem Kallus charakterisiert ist, ist die direkte Knochenheilung durch das Fehlen dieses Fixationskallus gekennzeichnet. Nur bei absoluter Ruhe im Frakturspalt tritt die direkte Knochenheilung auf. Ist eine absolut stabile Osteosynthese gegeben, können im Schutz dieser Knochenfragmente direkt miteinander durch Umbaueinheiten, lamellär aufgelagerten Knochen oder Knochenbrücken verbunden werden (Stürmer, 1996). Erst unter stabilen Bedingungen können die aktivierten Haversschen Umbaueinheiten in adaptierten Kontaktzonen einen direkten knöchernen Fragmentdurchbau erreichen (Kontaktheilung) (Schenk and Willenegger, 1977).

Liegt zwischen den Fragmenten ein Spalt ($< 0,5$ mm), wird dieser zunächst mit in Spaltrichtung orientiertem Lamellenknochen aufgefüllt, der erst nach Wochen durch längsaxial angeordnete Osteone ersetzt wird (Spaltheilung) (Braun and Ruter, 1996).

2.2 Fixateur externe – Ein Überblick

2.2.1 Geschichte

Die Anfänge der Fixateur-externe-Osteosynthese finden sich im 19. Jahrhundert. 1886 wurde erstmals in einer Veröffentlichung über die Möglichkeit der Knochenfixierung mittels eines Apparates „bestehend aus zwei Schrauben und einem verbindenden Querstab“, entworfen von einem Chirurgen namens C. Hansmann, berichtet (Hansmann, 1886).

Lambotte wendete als Erster (1908) systematisch den Klammerfixateur an. Schon bald wurde die Möglichkeit der Kallusdistraction unter der Verwendung eines externen Fixateurs von Codvilla (1903) und Bier (1905) entdeckt und später von Block (1923) und Ilizarov (1989) aufgegriffen und weiterentwickelt. Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) strebte schon frühzeitig die Entwicklung eines technisch einfachen Fixateur-externe-Systems mit wenigen Bauelementen, aber der Möglichkeit der umfangreichen Anwendbarkeit durch verschiedene Montageformen, an. Diese Vorstellungen konnten mit dem 1952 von Müller

entwickelten Osteosynthesystem in die Wirklichkeit umgesetzt werden. (Jukema and Hierholzer, 1997)

2.2.2 Indikation

Die Indikation für die Anwendung eines externen Fixateurs ist bei offenen Frakturen mit einem (ausgedehnten) Knochen- oder Weichteilschaden gegeben. Durch eine frühzeitige Stabilisierung einer offenen Fraktur kann das ohnehin erhöhte Infektionsrisiko verringert werden. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die Stabilisierung komplizierter, geschlossener Frakturen. Zusätzlich wird der externe Fixateur bei Verlängerungs- oder Korrekturosteotomien von kongenitalen oder erworbenen Deformitäten an Extremitäten, bei infizierten Pseudarthrosen, im Rahmen einer Knochensegmentresektion und nachfolgender Kallusdistraktion oder zur Einstellung von Arthrodesen genutzt (Jukema and Hierholzer, 1997).

2.2.3 Vorteile

Die Fixateur-externe-Osteosynthese bietet verschiedene Vorteile gegenüber anderen Fixationsmethoden. Es ist eine schnelle und relativ unkomplizierte Technik (Chao and Hein, 1988; Lungershausen and Ullrich, 1997). In der Mehrzahl der Fälle ist eine einfache Stabilisierung der Fraktur, auch unter ungünstigen Weichteilgewebebedingungen, möglich.

Da eine exakte anatomische Rekonstruktion von Gelenk- und Schaftverletzungen nicht Aufgabe der "first-day-surgery" ist; wird dieses Verfahren zur Erstversorgung Schwerverletzter eingesetzt (Schmickal, et al., 1999; Tschorne and Oestern, 1982). Die Fraktur wird in ausreichender Entfernung der geschädigten Region stabilisiert. Dadurch wird die Möglichkeit der weiteren Behandlung mit einer eventuell erforderlichen Rekonstruktion wie einer Segmentresektion, Kallusdistraktion oder eines Segmenttransportes offengehalten, da kein intramedullär liegendes Material behindern kann (Schmickal, et al., 1999). Es besteht somit immer die Möglichkeit eines Verfahrenwechsels (Wenda and Runkel, 1996).

Infolge einer Verletzung mit ausgedehntem Weichteil- und Knochenschaden können sich Hämatome bilden und Durchblutungsstörungen der verletzten Extremität auftreten. Aufgrund der Gewebsschädigung ist eine Abnahme der Infektionsabwehrmechanismen zu beobachten, da humorale Abwehrstoffe (Makrophagen, Antikörper) schlechter zum Infektionsort transportiert werden können. Um eine fortschreitende Schädigung dieses Gewebes zu verhindern, sollte so früh wie möglich eine Stabilisierung vorgenommen werden. Das hohe Infektionsrisiko (Gewebeschädigung, Minderdurchblutung durch Durchblutungsstörungen führt zu einem geringeren Antransport humoraler Abwehrkräfte, durch Polytraumata geschwächter Organismus, Verschmutzung der Wunde, nekrotisches Gewebe) schließt die Anwendung der Platten-

oder Marknagelosteosynthese aus, da an der unphysiologischen Oberfläche der verhältnismäßig großen Fremdimplantate die Infektionsabwehrmechanismen zusätzlich behindert werden (Jukema and Hierholzer, 1997).

Der externe Fixateur ist ein Osteosynthesystem mit dem der Chirurg ohne zusätzlichen operativen Eingriff die Stabilität der Osteosynthese postoperativ verändern und anpassen kann (Claes, et al., 2000), wodurch ein gezielter Eingriff in den Heilungsprozess möglich ist.

2.2.4 Nachteile

Das Behandlungsverfahren der externen Osteosynthese weist aber auch Nachteile auf. Eine zunehmende mechanische Verschlechterung des Knochen-Schrauben-Kontaktes führt zu Pin-lockerungen und Pininfektionen (Huiskes, et al., 1985; Moroni, et al., 1998a; Moroni, et al., 1997), die sich über Osteitiden zu Osteomyelitiden entwickeln können (Karnezis, et al., 1999). Die Pins sind die kritischen Elemente eines externen Fixateurs. Sie übertragen die über den Fixateur erhaltenen Kräfte auf den Knochen und ermöglichen über die Verbindung zur Haut eine erleichterte Infektion des Knochens von außen über die Schraube und den Bohrkanal (Aro, et al., 1993; Biliouris, et al., 1989).

Der geringe Tragekomfort ist außerdem mit teilweise erheblichen Einschränkungen im Alltag verbunden, die auf die raumfordernde Größe zurückzuführen sind, und behindert den Patienten (Lungershausen and Ullrich, 1997). Als ein weiterer Nachteil ist die Einschränkung der Muskelbeweglichkeit an den Schrauben anzusehen.

Die erforderliche tägliche Pinpflege ist zudem zeitintensiv und verlangt ein sorgfältiges und hygienisches Arbeiten durch den Patienten selbst, soweit möglich, oder durch geschultes Pflegepersonal. Auftretende Infektionen der Schraubenkanäle verursachen Schmerzen und erfordern eine Antibiotikatherapie. Daneben können eine sich ausbreitende und möglicherweise Osteomyelitis induzierende Infektion oder ein Mangel der Fixationsfestigkeit zu einem frühzeitigen Abbruch der Behandlung mit einem externen Fixateur führen (Briggs and Chao, 1982; Green and Ripley, 1984; Pettine, et al., 1993). Die Ausheilung der Osteotomie oder Fraktur erfolgt dann im Anschluss mit einem anderen Osteosynthesystem wie der Marknagelung oder der chirurgischen Platte (Jukema and Hierholzer, 1997).

Die Nachteile des externen Fixateurs für den Patienten bleiben beim Abwägen einer Therapie durch den behandelnden Arzt nicht unbeachtet. Eine Umfrage zur Behandlung geschlossener Tibiaschaftfrakturen auf einem internationalen orthopädischen Kongress (Orthopaedic Trauma Association and Osteosynthesis International-Gerhard-Küntscher Kreis, 1997) ergab, dass eine signifikant größere Anzahl der befragten Chirurgen die intramedulläre Marknagelung als die beste Behandlungsmöglichkeit bevorzugen würde (Khalily, et al., 2000). Dies wurde mit

einer schnelleren Rückkehr ins Berufsleben der Betroffenen und einer geringeren Beeinträchtigung begründet.

2.2.5 AO-Fixateur

Dieses Baukastensystem großer Variabilität gehört zu den mit am weitesten verbreiteten Systemen der externen Osteosynthese. Die Stabilisierung und Ausheilung einer Fraktur kann in diesem System mittels äußerer Schienung und interfragmentärer Kompression verwirklicht werden.

Der AO-Fixateur setzt sich aus Schanzschrauben, Verbindungsbacken und Verbindungsstäben zusammen. Über die Schanzschrauben wird der Fixateur im Knochen verankert. So wie die Schanzschrauben die Verbindungen zum Knochen und die Backen die Verbindungen zu den Stahlstäben herstellen, so sind die Rohre letztendlich das stabilisierende Verbindungssystem. Um einen stabilen Halt des externen Fixateurs im Knochen zu erhalten, müssen die Schanzschrauben beide Kortikales vollständig durchdringen. Das volltragende Gewinde sollte immer die Gegenkortikalis gut fassen, so dass die trokarförmige Spitze auf der Gegenseite ein bis zwei Gewindedrehungen herausschaut (Egger, 1986; Moroni, et al., 2002). Die Verbindungsbacken sind Universaldrehbacken, die auf die Rohre vom Ende aufgeschoben werden. Für die Verbindungsstäbe werden zwei unterschiedliche Materialien genutzt. Klassisch und am weitesten verbreitet sind dabei Edelstahlrohre aus Implantationsstahl, wohingegen die seltener angewandten Kohlefaserstäbe leichter, röntgendurchlässig und teurer sind (Höntzsch, 1997).

2.2.6 Fixateurdesign

Die Stabilität einer Osteosynthese wird im Wesentlichen durch die Steifigkeit des Osteosynthesematerials und die Qualität der Implantat-Knochenverbindung bestimmt (Claes, et al., 2000). So sind die Größe und Anzahl der Schrauben (Karaharju and Aalto, 1983; Palmer, et al., 1992), ihr Abstand zueinander (Palmer, et al., 1992) und zur Fraktur sowie der Abstand des Fixateurs von der Achse des zu stabilisierenden Knochens (Aro and Chao, 1993) erhebliche Faktoren für die Steifigkeit.

Eine optimale Stabilität wird erhalten, wenn die Frakturrenden in Kontakt miteinander (Karaharju and Aalto, 1983) und unter Kompression stehen (Karaharju and Santavirta, 1979). Die Stabilität eines externen Fixateurs erhöht sich mit der Anzahl der Pins, des Pindurchmessers und der Pinsteifigkeit (Chao and Hein, 1988). Zwar erhöht eine zunehmende Anzahl an Schrauben sowie eine Vergrößerung des Schraubendurchmessers die Stabilität, allerdings führt dies aber auch zu einer größeren Schädigung des Knochengewebes und zu einem erhöhten Gewicht des externen Fixateurs. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein unilateraler

Fixateur mit zwei verbindenden Stangen steifer als ein nur mit einer Stange konstruierter Fixateur ist (Aro and Chao, 1993), wohingegen bilaterale Fixateure noch steifer als unilaterale Fixateure sind (Aro and Chao, 1993; Karaharju, et al., 1993). Ein größerer Durchmesser der Verbindungsstangen beeinflusst jedoch die Stabilität des Fixaktionssystems nur gering, wie auch die Steifigkeit der Verbindungsstangen nur von sekundärer Bedeutung ist (Ganz, et al., 1975). Letztendlich ist das Design eines externen Fixateurs aufgrund der beschriebenen Faktoren ein Kompromiss zwischen Stabilität, Gewicht und der Anzahl der Komponenten.

Je näher der Fixateur an den Knochen herangebracht wird, desto stabiler wird das System, da die freie Länge für die Durchbiegung der Schrauben verringert wird (Gerngross, 1983). Dadurch ist der externe Fixateur das einzige Osteosynthesesystem mit dem der Chirurg intraoperativ sowie postoperativ, ohne erneuten operativen Eingriff, die Stabilität der Osteosynthese verändern kann (z. B. bei der Dynamisierung, indem mit zunehmender Heilung das System durch einen größeren Abstand zwischen Knochen und Fixateur flexibler gestaltet wird) (Claes, et al., 2000).

2.2.7 Schraubendesign

Die Osteosyntheseschraube stellt ein Basiselement in der operativen Frakturbehandlung dar. Im externen Fixateur ist die Osteosyntheseschraube das verbindende und kräfteübertragende Element vom Knochen zum äußeren Kraftträger. Bei ausreichendem knöchernen Kontakt der Fragmente muss nur ein Teil der einwirkenden Kräfte von den Schanzschrauben aufgenommen werden. Hingegen wird bei Distanzosteosynthesen die Stabilität im wesentlichen von diesen Schrauben und der Qualität der Schrauben-Knochen-Verbindung bestimmt (Jukema and Hierholzer, 1997). Entsprechend ihrer Funktion und in Zusammenhang mit den daraus resultierenden Festigkeitseigenschaften nimmt die Schanzschraube eine Sonderstellung ein, so dass sie einer separaten Gestaltungs- und Dimensionierungsbetrachtung bedarf.

Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass ein großer Gewindekerndurchmesser der Schraube anzustreben ist (Chao and Hein, 1988; Huiskes, et al., 1985; Palmer, et al., 1992; Ungethum, et al., 1983). Dies begründet sich darauf, dass eine maximal zulässige Biegespannung an den Einspannstellen der Schanzschrauben erreicht wird (Moroni, et al., 2002; Ungethum, et al., 1983), wobei die größtmögliche Belastung vom Kerndurchmesser der Schraube limitiert wird. Um die Biegesteifigkeit des Implantats zu erhöhen, ist deswegen ein großer Gewindekerndurchmesser erstrebenswert.

Gleiches gilt für die Kompensation der an der Kortikalis auftretenden und zum äußeren Gewindekerndurchmesser gerichteten hohen Druckkräfte. Obwohl die Druckkräfte zum Gewindekern gerichtet hin rasch abnehmen, kann es am Kortikalisrand (äußerer Gewindedurchmes-

ser), insbesondere bei dynamischer Belastung, zu einer Überschreitung der Druckfestigkeit und somit zu einer Aufweitung des Schraubenlagers kommen. Die Erhöhung des Kerndurchmessers würde in diesem Fall zu einer Reduzierung der Flächenpressung und somit zu einer geringeren Lockerungsrate führen (Ungethüm, et al., 1983).

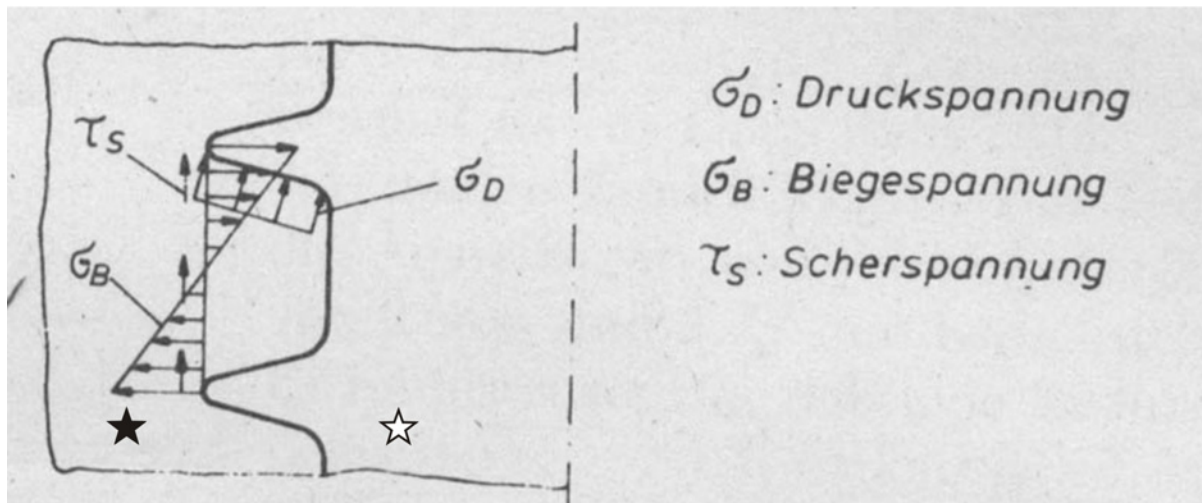


Abb. 1: Darstellung der Beanspruchung des Korkaligewindes einer Schraube (weißer Stern) im Knochen (schwarzer Stern) nach Ungethüm et al. (1983).

Die auf das Gewinde wirkenden Kräfte können durch daraus resultierende Druck-, Scher-, Biege- und Schubbeanspruchungen des kortikalen Gewindelagers die Schrauben-Knochen-Verbindung schädigen (siehe Abb. 1). Demzufolge ergeben sich die Grenzen der Belastbarkeit dieser Verbindung aus den Materialkennwerten und der Geometrie der Schraube.

Die geometrische Dimensionierung des Gewindeprofils erfährt durch die Möglichkeit einer Variabilität eine entscheidende Bedeutung. Wenn die Beanspruchung des Knochens und jene des Implantats zugleich ihre Grenzwerte erreichen, liegt ein optimales Gewindeprofil vor. Die Beanspruchungen der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche können auch durch ein Erhöhen der Schraubensteifigkeit (Chao and Hein, 1988; Huiskes, et al., 1985) reduziert werden.

Die Wahl der Größe des Schraubendurchmessers sollte stets in Zusammenhang mit dem Knochendurchmesser getroffen werden. Verschiedene Autoren schlagen deshalb vor, den äußeren Schraubendurchmesser mit weniger als 20 bis 30 % des Knochendurchmessers gering zu halten, um das iatrogene Frakturrisiko zu senken (Burstein, et al., 1972). Dagegen postulieren Palmer und Mitarbeiter einen Schraubendurchmesser von mehr als 20 % des osseären Durchmessers (Palmer, et al., 1992).

Ungethüm und Mitarbeiter konnten in ihren Untersuchungen keine Abhängigkeit der Gewindebelastbarkeit vom Kerndurchmesser feststellen (Ungethüm, et al., 1983). Hingegen zeigten

Flankenwinkel und Gewindesteigung einen deutlichen Einfluss auf die Zug- und Druckbelastbarkeit (siehe Abb. 2). So erhöht eine reduzierte Gewindesteigung die Belastbarkeit des Kortikalisgewindes. Die dadurch zunehmende Anzahl der tragenden Gewindegänge vermindert die an der jeweiligen Flanke wirksamen Druckkräfte. Da jedoch gleichzeitig eine Reduzierung der Scherfläche erfolgt, ist bei der Wahl der Gewindeparameter ein Optimum zwischen Druck- und Scherbelastung anzustreben. Als günstiger Teilflankenwinkel zeichnet sich demnach ein Bereich zwischen 10° und 15° ab.

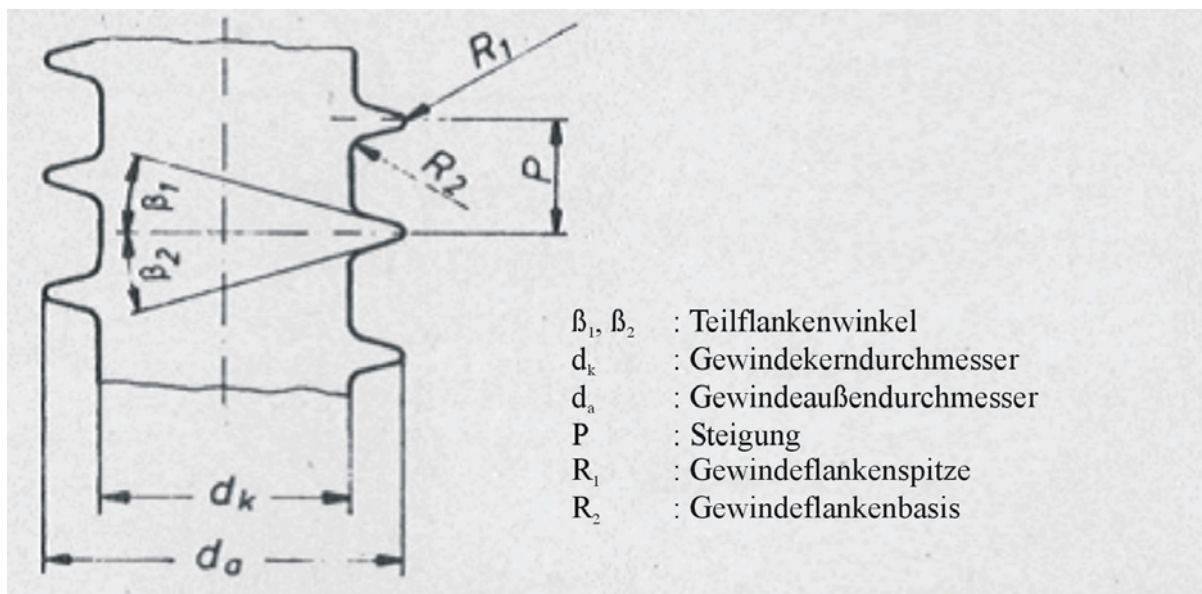


Abb. 2: Darstellung der Gewindegrößen an der Schanzschraube nach Ungethüm et al. (1983).

Pins mit einem Gewinde eignen sich besser für die Verankerung eines externen Fixateurs im Knochen als Pins ohne Gewinde. Im Vergleich zeigen Pins mit einem Gewinde eine deutlich erhöhte Haltekraft gegenüber gewindelosen Pins. Deswegen weisen Schrauben, die in beiden Kortices fixiert sind, eine stabilere Verankerung als nur monokortikalgreifende Pins auf (Egger, 1986). Die Spitze einer Schraube sollte idealerweise effektiv den eigenen Schraubengang schneiden und die während der Insertion entstehenden Knochensplinter von der Schneideoberfläche entfernen, um der Entstehung mikrostruktureller Traumata und thermaler Nekrosen vorzubeugen (Palmer, et al., 1992).

Ein Pinbruch ist seltener als die vorzeitige Lockerung. Das dem Pinbruch zugrundeliegende Materialversagen kann aus einer einmaligen Überlastung resultieren, basiert aber überwiegend auf wiederholten Belastungen (Palmer, et al., 1992; Ritter and Grunert, 1973). Die Beanspruchungsgrenze repetitiver Belastungen ist geringer als die bei einem einmaligen Ereignis zu einem Ermüdungsbruch führende Beanspruchungsgrenze. Je größer die zyklisch applizier-

te Belastung ist, desto geringer ist die nötige Anzahl von Zyklen, die zu einem Materialbruch führt. Dieser tritt bei endständigem Gewinde stets am Gewinde-Schaft-Übergang auf. Da das durch Knochenaufbohren gelöste knöcherne Material auf einen erhöhten Schraubendurchmesser trifft (Differenz innerer Gewindekerndurchmesser zu Schaftdurchmesser, der dem äußeren Kerndurchmesser entspricht, ist der Übergang zwischen Gewinde und Schaft für einen Materialbruch prädestiniert. Folglich resultiert in diesem Übergangsbereich eine erhöhte Materialbeanspruchung (Biliouris, et al., 1989).

2.2.8 Biomechanische Kräfte an der Knochen-Schrauben-Kontaktzone

Physiologische auf den Knochen wirkende Kräfte entstehen in anliegenden Gelenkflächen, muskulären Ansätzen oder Ursprüngen und sind uniaxial (Kompression) gerichtet. Diese Kräfte können jedoch zum Entstehen von Torsions- und Biegemomenten innerhalb langer Röhrenknochen (z. B. Tibia) oder innerhalb des Fixateurs führen und in osseären Scherkräften resultieren (Palmer, et al., 1992). An der Knochen-Schrauben-Grenzzone wirken ebenfalls biomechanische Kräfte wie Spannung und Belastung (siehe vorheriges Kapitel).

Jeder Stimulus, der zu einem größeren Remodeling nahe der Knochen-Schrauben-Kontaktfläche führt, kann die lokale Knochenresorption steigern und Pinlockerungen bedingen (Karnezis, et al., 1999). Eine Schraube, die in einen Bohrkanal mit gleichem Durchmesser eingebracht wird, scheint sicher in dem Kortex verankert zu sein. Wird jedoch eine axiale Belastung appliziert, verursacht diese ein Verschieben des Implantats: der Knochen wird in Richtung der Kraft komprimiert und es kommt zu einer Verringerung oder zu einem Verlust des Kontaktes mit der Kortikalis in der entgegengesetzten Richtung (Biliouris, et al., 1989). Obwohl dieses Verschieben sehr gering ist, kann dadurch lokalisationsabhängig eine zu hohe oder eine zu geringe Belastung am Pin-Bone-Interface erzeugt werden, die eine Resorption von Knochengewebe begünstigt.

Das die Schrauben umgebende Knochengewebe muss, um Mikrobewegungen gering zu halten, die Knochen-Implantat-Kontaktzone stabilisieren, da diese durch wechselnde Belastungen in der Knochen-Implantat-Kontaktzone mechanisch beansprucht wird. Mikrobewegungen zwischen dem Implantat und dem Knochen führen an den Stellen zu lokaler Knochenresorption, wo der Knochen-Implantat-Kontakt unterbrochen oder aufgehoben ist (Ganz, et al., 1975). Diese Stabilisierung ist mittels einer (radialen) Vorspannung möglich (siehe anschließendes Kapitel).

2.3 Grundlagen der Implantation von Schanzschrauben

2.3.1 Vorspannung

Die Vorspannung (Preload) ist eine statische Kraft ausreichender Größe, die auf die Pins wirkt und alle dynamischen Kräfte überwindet, um einen ununterbrochenen Knochenkontakt zu erhalten.

2.3.2 Biegevorspannung

Das Biegen der freien Enden der Schrauben zu- oder gegeneinander führt zu einer Vorspannung der Schrauben. Dadurch steht jeder Pin in einer Richtung mit der Kortikalis in engem Kontakt und weist einen unbelasteten oder aufgehobenen Kortikaliskontakt in die andere Richtung auf. Dieses unbelastete Areal erlaubt jedoch Mikrobewegungen und daraus resultierende Pinlockerungen trotz der erfolgten Vorbelastung (Biliouris, et al., 1989).

2.3.3 Radiale Vorspannung

Eine Verbesserung des Knochen-Implantat-Kontaktes und ein Vermeiden von Mikrobewegungen der Pins wird mit einer radialen Vorspannung erreicht. Diese wird durch das Einbringen einer Schraube mit einem bestimmten Übermaß zum Bohrkanal erzeugt. Die Differenz zwischen Bohrloch- und Schraubengröße resultiert in einer radialen Knochenkompression, die vom Schraubenkanal mit Kraftvektoren gleicher Größe in alle Richtungen ausstrahlt, und zu einem gewünschten festsitzenden Halt zwischen Schraube und Knochen führt (Biliouris, et al., 1989; Hyldahl, et al., 1991; Karnezis, et al., 1999) (siehe Abb. 3).

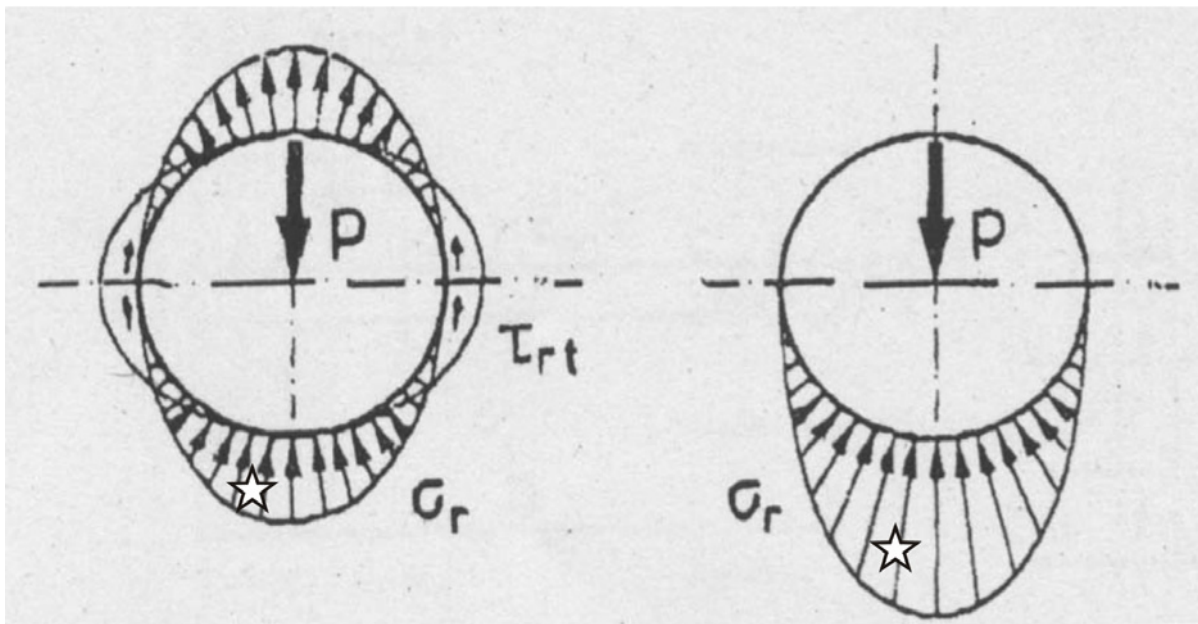


Abb. 3: Gegenüberstellung der auf den Knochen (weißer Stern) wirkenden Kräfte einer festsitzenden Schraube (links) und lockeren Schraube (rechts) entsprechend Huiskes et al. (1985). (σ_r = radial stress; τ_{rt} = tangential shear stress)

Der Grad der Vorspannung sollte nicht die strukturelle Integrität des Knochengewebes an dieser Kontaktstelle zerstören. Ein Übermaß von weniger als 0,4 mm einer 5- mm- dicken Schanzschraube zum Pinkanal wird als optimal angesehen, da oberhalb dieses Niveaus signifikante Strukturschäden und plastische Verformungen gesehen wurden sowie das Risiko von Strukturversagen steigt (Biliouris, et al., 1989).

Im Gegensatz zur durch Biegung erzeugten Vorspannung verhindert eine radiale Vorspannung von ausreichender Größe eine zwischenzeitliche Entlastung des Knochen-Implantat-Kontaktes unter verschiedenen Belastungsbedingungen und verzögert die daraus resultierenden Knochenresorptionsprozesse, die zu Pinlockerungen führen (Hyldahl, et al., 1991; Karaharju and Aalto, 1983; Krempen, et al., 1979).

2.3.4 Bohren

Während des Bohrens treten Temperaturschäden im Knochengewebe auf (Collins, 1953; Matthews, et al., 1984; Pallan, 1960). Die beim Bohren entstehende Hitze wird durch Reibung und Fragmentation von Knochenpartikeln um den Bohrer verursacht. Sie ist auf die absolute Anzahl der Bohrumdrehungen zurückzuführen (Matthews and Hirsch, 1972). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass kein Zusammenhang zwischen der Größe des Gewebeschadens und der Höhe der Rotationsgeschwindigkeit des Bohrers besteht (Matthews, et al., 1984; Matthews and Hirsch, 1972).

Das Eindrehen von Schrauben mit einer exzessiv hohen Rotationsgeschwindigkeit gilt als primär ursächlicher Faktor von thermalen Nekrosen. Der Gewebeschaden ist dabei auf die maximale Temperaturentwicklung während des Bohrens und die Bohrdauer, welcher der Knochen ausgesetzt wird, zurückzuführen (Fraser, 1967; Lundskog, 1972; Wikenheiser, et al., 1995). Sobald mit einem abgenutzten Bohrer gearbeitet wird, entstehen höhere Temperaturen (Matthews and Hirsch, 1972).

Die Nutzung einer Bohrhülse (siehe Abb. 6) während des Bohrens (als Führung des Bohrers und als Gewebeschutz) führt zu keinen signifikanten Temperaturunterschieden im Vergleich zum Bohren ohne Gewebeschutz (Matthews and Hirsch, 1972).

Es sollte aber nie auf das gleichzeitige Spülen des Bohrers mit physiologischer Kochsalzlösung während des Bohrens verzichtet werden, da durch diese zusätzliche Kühlung die Temperatur im Gewebe gering gehalten wird (Wikenheiser, et al., 1995).

Bonfield and Li (Bonfield and Li, 1968) zeigten, dass sich die mechanischen Eigenschaften des Knochens bei einer Temperatur von über 50 °C irreversibel veränderten. Sie schrieben diesen Wechsel einer Reorientierung von Kollagenmolekülen zu und führten ihn sekundär auf eine Schwächung der Bindungen zwischen Kollagen und Hydroxylapatit zurück. Dagegen beobachteten Schatzker und Kollegen die Nekrose von Osteozyten, wenn diese für eine Minute Temperaturen höher als 55 °C ausgesetzt waren (Schatzker, et al., 1975a). Sobald jedoch Osteozyten, die der Erhaltung des Knochens dienen, zugrundegehen, wird die benachbarte Matrix abgebaut (Junqueira et al., 1996).

Der kortikale Blutfluss kann möglicherweise die beim Bohren entstehenden hohen Temperaturen durch eine Wärmekonvektion in die Peripherie vermindern. Allerdings ist dieser Kühlungseffekt nicht signifikant, da die normale kortikale hämatogene Flussrate sehr gering ist ($3,0 \pm 0,8$ ml/min/100 g) (Okubo, et al., 1979) und die kleinen Gefäße aufgrund der Temperaturwirkung und Koagulation schnell verschließen (Matthews and Hirsch, 1972).

Die schädigende Wirkung hoher Temperaturen zeigt sich auch an Gefäßen und der Haut. Werden Stäbe mit einer Temperatur von 100 °C, die beim Bohren durchaus erreicht werden kann, für 0,5 Sekunden in die Nähe von Arterien gebracht, reißen diese (Gerwig, et al., 1966). So findet man ebenso eine vollständige dermale Nekrose bei Schafen, deren Haut für eine Minute einer Temperatur von 55 °C ausgesetzt wurde (Fraser, 1967).

Die beste Möglichkeit, thermische Schäden zu vermeiden, besteht im Vorbohren der Schraubenlöcher (Matthews, et al., 1984). Eine weitere Minimierung des thermischen Schadens kann durch die Auswahl einer geeigneten Schraubenspitze erfolgen. Diese Spitze sollte idealerweise effektiv den eigenen Schraubenkanal schneiden und während der Insertion entstehende

Knochensplitter von der Schneideoberfläche entfernen, um der Entstehung mikrostruktureller Traumata und thermischer Nekrosen vorzubeugen (Matthews, et al., 1984; Palmer, et al., 1992). Ein Zusammenhang zwischen thermischer Nekrose und einem Stabilitätsverlust des externen Fixateurs konnte eindeutig bewiesen werden (Cotran and Remensnyder, 1968; Pallan, 1960).

2.4 Implantatmaterialien

2.4.1 Metallimplantate

Neben den unbestrittenen Vorteilen von Metallimplantaten (hohe Unempfindlichkeit gegenüber kontinuierlichen und abwechselnden Belastungen, geringgradige Korrosion) treten auch nachteilige Effekte auf, die eine Suche nach alternativen Materialien sinnvoll erscheinen lassen (Arens, et al., 1996; Steinemann, 1996).

Die Nachteile der Metallimplantate ergeben sich aus ihrer hohen Steifigkeit, die über der des vitalen Knochens liegt. Je steifer ein zur Fixierung verwendetes Material ist, desto häufiger wird die Frakturheilung verzögert bzw. findet nicht mehr statt (Hofmann, 1992). Die hohe Implantatsteifigkeit führt zu einer Stressprotektion des chirurgisch behandelten Knochens, die initial, nicht aber andauernd erwünscht ist (Hofmann, et al., 1990).

Wenn im Bereich einer Fraktur unter externer Fixateurmontage keine Abstützung besteht, erfolgt der Kraftfluss unter Belastung ausschließlich über die Fixateur-externe-Montage, die deswegen eine hohe Implantatsteifigkeit aufweisen sollte. Entwickelt sich im Rahmen der Frakturheilung allerdings eine knöcherne Abstützung, so wird unter Belastungen auch die Frakturzone in den Kraftfluss miteinbezogen. Folglich wird der Kraftfluss auch unmittelbar durch das Knochengewebe vom proximalen zum distalen Knochenfragment erfolgen. Eine hohe Implantatsteifigkeit ist nun nachteilig, da die interfragmentäre Kraftübertragung, die einen wichtigen Stimulus für die Frakturheilung darstellt, vermindert wird (Jukema and Hierholzer, 1997).

Metallimplantate können sich jedoch nicht an eine steigende Knochenkonsolidierung sowie ein Remodeling, beispielsweise durch eine temporäre Senkung der Stabilität, anpassen (Hofmann, et al., 1990; Prokop, et al., 2002). Die über einen im Rahmen der Frakturheilung länger anhaltenden Zeitraum erfolgende Stressproduktion erhöht zudem das lokale Osteoporoserisiko und die Gefahr einer Refraktur nach Entfernung des Implantats (Hofmann, et al., 1990).

Nachteilig ist auch, dass die Metallimplantate in einer zweiten Operation entfernt werden müssen, worauf nur in Einzelfällen (hohes Patientenalter) verzichtet werden kann (Hofmann, et al., 1990; Prokop, et al., 2002). Die Sensibilisierung von 2 bis 12 % der Patienten bzw. 2 bis 5 % bei Personen ohne und 3 bis 18 % bei Personen mit Allergieanamnese auf Kobalt, Chrom oder Molybdän kann zusätzlich postoperativ langfristig Probleme, resultierend in einer verfrühten Explantation oder einer erhöhten Infektionsrate, bereiten (Hofmann, 1992; Hofmann, et al., 1990; Lungershausen and Ullrich, 1997).

2.4.2 Biomaterialien

Biomaterialien sind natürliche oder synthetische organische Materialien, die im Kontakt mit lebendem Gewebe und / oder Körperflüssigkeiten therapeutisch eingesetzt werden. Die verwendeten Materialien dürfen weder toxisch, karzinogen oder antigen wirksam noch mutagen sein (Hench and Polak, 2002).

Degradierbare Polymere können zum jetzigen Zeitpunkt aus organischen Säuren entwickelt werden. Die bisher verwendeten Polymere sind Derivate der Milchsäure, Glykolsäure und ihren Kopolymeren sowie Polydioxanonen (Hofmann, et al., 1990). Die wichtigsten Polymere sind: poly-l-lactid acid (PLLA), poly-dl-lactid acid (PDLLA), polyglycolic acid (PGA), polydioxanone (PDS), polyorthoester (POE) und poly-ε-caprolactone (PCL).

Die Biokompatibilität kann durch verschiedene Faktoren beschrieben werden: (1) die Möglichkeit von Proteinen und Makromolekülen an der Materialoberfläche zu adsorbieren, (2) die Veränderungen im Biomaterial, die durch den Wirt ausgelöst werden, (3) die lokalen Auswirkungen des Materials im Wirtsgewebe und (4) die systemischen Auswirkungen des Materials im Wirt (Hench and Polak, 2002).

Biomaterialien werden als Vollmaterial oder als Beschichtung von Drähten, Schrauben und Marknägeln in der Unfallchirurgie als Osteosynthesematerialien eingesetzt (Prokop, et al., 2002).

Die während der Behandlung mit einem externen Fixateur und unter Verwendung von Biomaterialien auftretenden Komplikationen entsprechen teilweise den Komplikationen bei Gebrauch von Metallimplantaten (Hofmann, et al., 1990; Hohlbach, et al., 1987). So können Frakturdislokationen, superfizielle Wundinfektionen und tiefe Infektionen auftreten (Bostman, et al., 1989; Chang and Merritt, 1994; Rokkanen, et al., 1985). Es wird außerdem eine Ausbildung steriler Sinus mit einer Häufigkeit von 4 bis 8 % gesehen (Bostman, et al., 1990; Hofmann, et al., 1990). Die Gründe dafür sind bislang nicht bekannt, immunologische Reaktionen und Fremdkörperreaktionen werden aber diskutiert (Santavirta, et al., 1990). Ein weiterer Erklärungsversuch führt die Sinusbildung auf einen plötzlichen Anstieg von Säuren wäh-

rend der Degradation des Biomaterials zurück, welcher eine Überlastung der Transportkapazität des umgebenden Gewebes verursachen könnte (Rehm, et al., 1989). Die in vitro untersuchte Degradierung der als Bioimplantate genutzten Polymere in unterschiedlich bakteriell kontaminierten Medien konnte jedoch belegen, dass sich der pH-Wert nicht signifikant veränderte (Hofmann, et al., 1990).

Es ist vorstellbar, dass Biomaterialien eine graduelle Abnahme der Steifigkeit mit ansteigender Verweildauer im Körper verwirklichen können (Prokop, et al., 2002). Mit fortschreitender Heilung sollte ein Implantat seine protektive Funktion reduzieren und das heilende Gewebe zunehmend belasten, um den Regenerationsprozess und das Remodeling zu stimulieren. Die bisher entwickelten Biomaterialien zeigen noch unzureichende mechanische Eigenschaften und limitieren dadurch die Applikation (Claes, 1992; Nazhat, et al., 2001).

Klinische Beobachtungen haben zudem gezeigt, dass das Vorhandensein von Biomaterialien das angrenzende Gewebe für Infektionen empfänglich macht (Chang and Merritt, 1994; Gristina and Costerton, 1984). Einen ähnlichen Effekt wie Biomaterialien weist auch geschädigtes Gewebe wie toter Knochen oder traumatisiertes Weichteilgewebe auf. So konnten quantitative Studien natürlicher Ökosysteme zeigen, dass mehr als 99,9 % der Bakterien in Mikrokolonien mit Biofilmen auftreten, welche adhärent zu inerten Oberflächen sind (Gristina and Costerton, 1985). Chirurgen müssen daher zu den primären Prinzipien der minimalen Gewebeschädigung sowie dem Entfernen aller "Fremdkörper" (darunter fallen auch totes Knochengewebe und überflüssige Biomaterialien) zurückfinden, da diese Fremdkörper als Adhäsionsflächen für Bakterien dienen können.

2.4.3 Eigenschaften von Implantatmaterialien

Die Fähigkeit von Bakterien an Oberflächen von Biomaterialien zu haften, wird von der Oberflächenstruktur, der Atomstruktur, dem Elektronenstatus und der Oxidationsschicht beeinflusst. Demzufolge bestimmen diese Oberflächencharakteristika die bakterielle Wachstumsrate und das bakterielle Überleben auf Implantaten (Gristina, et al., 1991; Gristina, et al., 1985). Die Auswirkungen der Oberflächenbeschaffenheit von Implantaten (glatt oder rau) steht in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Kolonisationsgeschwindigkeiten von Gewebezellen und Bakterien (Gristina, et al., 1989). So haben Bakterien (Prokaryonten) einfachere und schnellere metabolische sowie reproduktive Zyklen als Gewebezellen (Cordero, et al., 1994). Sie können die Zwischenräume poröser Oberflächen mit Kolonien auffüllen, welche mit Glykokalix bedeckt sind, und Biofilme bilden. Dadurch werden poröse Oberflächen früher als glatte Oberflächen infiziert. Bei Infektionsversuchen werden deshalb auf geschliffenen (polierten) Oberflächen von in Rattenfemora implantierten CoCr-Zylindern 40fach höhere Inoku-

lationsdosen als auf porösen CoCr-Implantaten benötigt, um eine Infektion zu erzeugen (Cordero, et al., 1996b). Gewöhnlich befinden sich Bakterien im flüssigen Milieu, welches das Implantat umgibt. Sie können deswegen die Implantatoberfläche besser erreichen als Osteoblasten und Fibroblasten, die in den osseären Kavernen liegen (Cordero, et al., 1994). Eine Oberfläche, die für Wirtszellen schwer zu besiedeln ist, erhält für längere Zeit eine zellfreie Oberfläche mit freien hochenergetischen Bindungen aufrecht und kann dadurch einfacher von Bakterien besiedelt werden (Gristina and Costerton, 1985).

2.5 Schraubenlockerungen

2.5.1 Nicht entzündlich bedingte Schraubenlockerungen

Schraubenlockerungen sind ein schwerwiegendes Problem während der Behandlung mit einem externen Fixateur. Sie führen zu Stabilitätsverlusten und erhöhen die Gefahr der Infektion der Schraubenkanäle (Halsey, et al., 1992; Karnezis, et al., 1999; Masse, et al., 2000).

Die Angaben über die Häufigkeit von Pinlockerungen variieren in der Literatur zwischen 2 % (Masse, et al., 2000) und 82 % (Pommer, et al., 1998) in Abhängigkeit von der Pinlokalisierung und der Indikation für den Einsatz eines externen Fixateurs. Mit zunehmender Verweildauer eines Pins im Knochen nimmt die Häufigkeit von Pinlockerungen (Pommer, et al., 2002), die auf einem Qualitätsverlust des Knochen-Schrauben-Kontaktes beruht (Moroni, et al., 1997; Moroni, et al., 1996), zu.

Die Ursachen von Schraubenlockerungen sind multifaktoriell und lassen sich auf thermische und mechanische Schäden während der Implantation (Aro, et al., 1993; Calderwood, et al., 1964; Matthews and Hirsch, 1972) und innerhalb der Behandlungsdauer entstehende bindegewebige Zwischenschichten in der Knochen-Schrauben-Kontaktzone zurückführen (Magyar, et al., 1997; Moroni, et al., 1996; Wikenheiser, et al., 1995). Während der Implantation der Schrauben im Knochen werden die Grundlagen für einen festsitzenden Halt der Schraube im Knochen geschaffen (siehe Kapitel „Grundlagen der Implantation von Schrauben“).

Eine wesentliche Ursache für osteolytische Prozesse um Knochenschrauben ist die erhebliche mechanische Belastung der montagenahen Kortikalis durch Biegung und Mikrobewegungen mit nachfolgender Resorption des Knochens (Aro, et al., 1993; Moroni, et al., 1997; Moroni, et al., 2002).

Als einer der Faktoren für die Entstehung von Schraubenlockerungen gilt auch eine bindegewebige Zwischenschicht (Moroni, et al., 1997; Moroni, et al., 1998b; Paivarinta, et al., 1993).

Sie wird als ein unvermeidbares Phänomen bei der Anwendung von Schrauben aus rostfreiem Stahl und Titanium angesehen (Wikenheiser, et al., 1995).

Pommer und Mitarbeiter zeigten, dass die Pinposition einen erheblichen Einfluss auf die Lockerungsrate hat (Pommer, et al., 1998). In einem Kollektiv von 234 Patienten mit einem frakturbedingten externen Fixateur der unteren Extremität wurde die höchste Lyserate (9,5 % der Pins) in frakturnahen Pins, eine etwas geringere Lyserate (8,1 %) an gelenknahen Pins und die geringste Lockerungsrate (4,7 %) an den intermediären Pins gesehen. Eine erhöhte mechanische Belastung (fraktur- oder gelenknah) bedingt eine erhöhte Lyserate (Pommer, et al., 2002). Die intermediären Schrauben werden hingegen besser mechanisch geschützt und weisen deswegen eine geringere Lyserate auf (Pommer, et al., 1998). Eine Lockerung intermediärer Pins erfolgt zeitlich gesehen erst spät, dann wenn andere Faktoren (Pininfektionen) an Bedeutung gewinnen. Dagegen zeigten Pettine und Kollegen (1993) sowie Moroni und Mitarbeiter (1996) in ihren Untersuchungen auf, dass die Lockerungsrate unabhängig von der Position der einzelnen Schraube im externen Fixateur auf einem Qualitätsverlust des Knochen-Schrauben-Kontaktes beruht.

Pommer und Mitarbeiter beschrieben einen Häufigkeitsgipfel der Pinlockerungen in der fünften und sechsten Woche nach der Implantation des Fixateurs und konnten belegen, dass in Fragmenten mit einer geringen Anzahl von Schrauben und einer dadurch geringeren Stabilität gehäuft Lockerungen auftreten (Pommer, et al., 1998).

Die Lokalisation des Fixateurs nimmt ebenfalls Einfluss auf die Lockerungsrate. Am Oberschenkel wirken, bedingt durch die kräftige Muskulatur, die größten Kräfte auf die Pins. Diese weisen zusätzlich ein ungünstiges Schwingungsverhalten auf, da aufgrund des kräftigen Weichteilmantels lange Schrauben implantiert werden müssen. Im Gegensatz dazu wird die Tibia medial nur durch einen dünnen Weichteilmantel bedeckt und bietet deshalb eine ideale Voraussetzung für das Einbringen eines externen Fixateurs. Dies erklärt die beobachtete häufigere Lockerungsrate im Os femoris verglichen mit der Lockerungsrate in der Tibia (Pommer, et al., 1998).

So steigt mit zunehmender Dicke des Weichteilgewebes um den Knochen die Inzidenz von Pintrakt-Problemen (Moroni, et al., 2002). Die Bewegungen zwischen Schraube und Weichteilgewebe prädisponieren Schraubenkanalinfektionen, da Muskelbewegungen über die perkutanen Schrauben zu einer erhöhten Freisetzung von Gewebeflüssigkeit führen, die als Kulturmedium für Bakterien wirkt. Diese Bewegungen bedingen ebenfalls Störungen der Phagozytose im Gewebe, weil Erreger sich gleichmäßiger in der Wunde verteilen und ein anfäng-

lich bestehender Gradient dieser nicht mehr aufrecht erhalten werden kann (Moroni, et al., 2002).

Um die Spannung der Haut an den Eintrittsstellen der Schrauben in das Gewebe gering zu halten, sollten bei der Implantation des Fixateurs Stichinzisionen, entsprechend der zu erwartenden Richtung der größten Weichteilbewegung (Längsinzision), vorgenommen werden (Grass, 1995).

2.5.2 Entzündlich bedingte Schraubenlockerungen

Schraubenkanalinfektionen erweisen sich als ein schwerwiegendes Problem in der Anwendung des externen Fixateurs. Dabei nehmen zahlreiche Faktoren, angefangen von der körperlichen Konstitution des Patienten, den Fähigkeiten des Chirurgen, der operativen und hospitalen Umgebung sowie der Implantatbeschaffenheit und der Virulenz der Bakterien, einen Einfluss auf die Infektionsrate (Brereton, 1998; Cordero, et al., 1996b).

Die Angaben über die Infektionshäufigkeit von Schraubenkanälen variieren jedoch in der Literatur. Die Inzidenzen werden zwischen 6,5 % (Grass et al., 1995) und 83 % (David, et al., 1994) angegeben. So legten Clasper und Mitarbeiter Zahlen vor, die aufzeigen, dass in einem half-pin-fixator annähernd bei einem Drittel der Patienten Infektionen auftreten, was 10 % aller Pins entspricht (Clasper, et al., 2001).

Die Infektionsrate der Bohrkanäle steigt proportional mit zunehmender Verweildauer der Schrauben im Knochen an (David, et al., 1994; Grass, 1995; Respet, et al., 1987). Zunächst treten die Infektionen nur an den Eintrittsstellen der Knochenschrauben und im Bohrkanal auf (David, et al., 1992; Seitz, et al., 1991). Aus diesen können sich dann in seltenen Fällen Osteomyelitiden entwickeln, die von den Bohrkanälen ausgehen (David, et al., 1992; Green and Ripley, 1984; Seitz, et al., 1991).

Schon frühzeitig wird die Mehrzahl der Schraubenkanäle durch die Hautflora besiedelt (Dobbins, et al., 1988; Gristina and Costerton, 1985). Eine latente Kolonisation ist möglich, welche sich im Laufe der Zeit zu einer äußerlich sichtbaren Infektion bei einer signifikant hohen Anzahl der Fälle entwickelt (Collinge, et al., 1994). Daher untersuchten Mahan und Mitarbeiter humane Pinkanalinfektionen (Mahan, et al., 1991). Dabei waren 25 % der Schrauben von den beobachteten bakteriell besiedelten Pins gelockert und 82 % der gelockerten Pins bakteriell besiedelt. Wenn die Schrauben von virulenten Organismen kolonisiert wurden, konnte sogar eine Korrelation zwischen Pinlockerungen und Pininfektionen nachgewiesen werden (Mahan, et al., 1991; Pommer, et al., 1998; Schatzker, et al., 1975a; Schatzker, et al., 1975b).

Die Bohrkanalinfektionen sind mit Pinlockerungen verbunden (Mahan, et al., 1991). Dabei ist es unklar, ob Infektionen oder Lockerungen zuerst auftreten. So können sich trotz Abwesenheit von Infektionen Schraubenlockerungen entwickeln (Pettine, et al., 1993), wobei es noch ungeklärt ist, ob für eine Infektionsentwicklung Pinlockerungen nötig sind.

Die zwei überwiegend ursächlichen Faktoren für Schraubenkanalinfektionen sind jedoch bekannt: Bewegungen um den Pin und Gewebenekrosen (Green, 1983).

Dabei scheinen größere Relativbewegungen zwischen Knochen und Schanzschraubengewinde eine Ursache für erhöhte Infektionsraten zu sein. So werden nach rigiden Fixateurmontagen häufiger Bohrlochosteitiden als bei dynamischen Fixationen gesehen (Gristina and Costerton, 1984; Larsson and van der Linden, 1983; Sisk, 1983), da bei den steiferen Systemen Relativbewegungen schlechter abgefangen werden können (David, et al., 1992).

Clasper und Mitarbeiter demonstrierten, dass Bakterien trotz eines gut fixierten Pins innerhalb einer Stunde die Schrauben-Knochen-Kontaktzone zur Knochenmarkhöhle eines langen Röhrenknochens passieren (Clasper, et al., 2001). Die Akkumulation von Gewebeflüssigkeit um einen Pin ist auch deswegen ein wichtiger Faktor in der Pathogenese von Infektionen. Bei Tieren, deren Weichteilgewebe kontaminiert war, aber kein Flüssigkeitsreservoir bestand, konnten keine Bakterien aus dem Knochenmarkkanal isoliert werden. Dieses Wissen ist für die Pinpflege relevant, da das tägliche Ablösen von Krusten um die Schrauben einer Flüssigkeitsansammlung vorbeugt und möglicherweise zu einem reduzierten Infektionsrisiko führt (Brereton, 1998). Dieser Auffassung schließen sich weitere Forschergruppen an (Burny, 1984; Lewis, et al., 1993), die bestätigen, dass eine bakterielle Kontamination sich solange nicht als ein ernstes Problem darstellt, wie die Drainage des Schraubenkanals nach außen ununterbrochen ist.

In der Entstehung einer Sepsis sind Adhäsionsmechanismen und Biofilme, deren Glycocalix die Bakterien umhüllt, wichtige Faktoren (Baddour, et al., 1987; Costerton, et al., 1987; Gristina, 1987). Diese Biofilme werden aus einer Matrix, bestehend aus fibrösen Exopolysacchariden, Glykoproteinen oder beiden Substanzen von Bakterien gebildet (Gristina and Costerton, 1984). Letztendlich ist die Resistenz einiger Bakterien gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirtes und antimikrobiologischer Therapie auf bestehende Biofilme zurückzuführen. So begünstigt die Ausbildung von Glycocalix umschlossener Mikrokolonien ein Wachstum in Gegenwart potenter Abwehrmechanismen und exogener antibakterieller Kräfte (Costerton, et al., 1981a; Costerton, et al., 1981b). Deswegen sind Bakterien, die an oder in einem Biofilm liegen, 50-fach resistenter gegenüber chemischen Bakteriziden als Bakterien der gleichen Art, die keine Biofilme ausbilden (Gristina and Costerton, 1984). Costerton und

Kollegen erklären den Schutzmechanismus der polyanionischen bakteriellen Glycocalix in ihrer Funktion als Ionenaustauscher, der antibiotische Moleküle bindet und diesen dadurch den Zugang zu ihren intrazellulären Zielen verwehrt (Costerton, et al., 1981a; Costerton, et al., 1981b).

Ein Zusammenhang zwischen Infektionen und dem Haften von Bakterien an Implantaten wurde vielfach vermutet, konnte aber nicht bestätigt werden (Hoyle, et al., 1990; Naylor, et al., 1990). Chang und Merritt zeigten jedoch, dass Verfahren, die zu einem Anstieg der bakteriellen Haftfestigkeit führen, das Risiko einer Kolonisation und Infektion erhöhen (Chang and Merritt, 1994).

Die meisten Infektionen um orthopädische Implantate werden durch Staphylokokken verursacht (Bengtson and Knutson, 1991; Maderazo, et al., 1988), gefolgt von Infektionen durch gramnegative Keime wie *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiellen*, *Enterobacter*, *Serratien* (Grogan, et al., 1986; Maderazo, et al., 1988). So ist der am häufigsten isolierte pathogene Erreger in implantatgebundenen Infektionen *Staphylokokkus aureus* (Bengtson and Knutson, 1991). Der Hautsaprophyt *Staphylokokkus epidermidis*, der zwar weniger aggressiv ist, aber auch weniger sensitiv auf prophylaktische Methoden reagiert, wird am zweithäufigsten bei Infektionen (die in Zusammenhang mit Implantaten auftreten) gefunden (Cordero, et al., 1996a).

Analysen von Gelenkflüssigkeiten, Wundexsudaten oder Abstrichen infizierter Wunden haben ergeben, dass in den meisten Fällen einer Entzündung nur ein einziger infektiöser Keim vorliegt (Gristina and Costerton, 1985; Gristina, et al., 1991).

Die Diagnose einer Infektion eines Schraubenkanals sollte aber stets auf klinischen Zeichen und einem mikrobiologischen Kulturbefund (größer 10^4 KBE eines Erregers pro Schraube) beruhen (DeJong, et al., 2001).

2.6 Hypothesen und Ziele

Der Fixateur externe wird seit Jahren für die temporäre oder definitive Versorgung von Frakturen eingesetzt. Um eine unkomplizierte und rasche Frakturheilung gewährleisten zu können, ist die Aufrechterhaltung der Stabilität der Frakturfixation von entscheidender Bedeutung. Diese wird wesentlich durch eine feste Verankerung der Implantate im Knochen bestimmt.

Im Verlauf der Frakturheilung treten jedoch Schraubenkanalinfektionen und Schraubenlockerungen auf. Es ist jedoch unklar, ob Schraubenkanalinfektionen die Lockerung von Schrauben bedingen oder aber ob Schraubenlockerungen zu Infektionen des Bohrkanals führen. Im

Rahmen dieser Studie soll ein Zusammenhang zwischen Schraubenlockerung und Schraubenkanalinfektion überprüft und dargestellt werden.

Des weiteren soll die Stabilität der Verankerung der Schrauben im Knochen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Frakturheilung untersucht werden. Dies soll mit Hilfe biomechanischer, radiologischer sowie histologischer Befunde erfolgen.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

- Mit zunehmender Verweildauer der Schrauben im Knochen nimmt die Stabilität der Verankerung ab.
- Die Eindrehmomente der Schrauben bei der Implantation sind größer als die Ausdrehmomente der Schrauben bei der Explantation.
- Auftretende Infektionen führen zu Stabilitätsverlusten des Schrauben-Knochen-Kontaktes.

Um diese Hypothesen zu verifizieren, werden die Schraubenkanäle von Schafen, die mit einem monolateralen externen Fixateur versorgt wurden, nachdem ein standardisierter Querdefekt gesetzt wurde, umfassend untersucht.

Im Zentrum dieser Betrachtungen steht dabei die Schrauben-Knochen-Kontaktfläche, an welcher die höchsten Belastungen auftreten und deren Qualität wesentlich für die Stabilität der Verankerung der Schrauben im Knochen ist.

Das Ziel dieser Studie ist, eine Korrelation zwischen den histologischen, mikrobiologischen, radiologischen sowie biomechanischen Ergebnissen aufzudecken und das Remodeling des Knochenkallus und in der Kortikalis im Zeitverlauf darzustellen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Tiere und Tierhaltung

Für dieses Versuchsvorhaben wurden zwei Jahre alte weibliche Merinomix-Schafe mit einem durchschnittlichen Gewicht von 67 ± 9 kg (Median: 67 kg; min: 52 kg, max: 81 kg) nach erteilter Genehmigung des Tierversuchsantrages (0224/01) ausgewählt.

Diese Tiere wurden vor Ankauf zunächst einer ausgiebigen Untersuchung durch einen Tierarzt unterzogen.

In den zur Verfügung stehenden Räumlichkeiten der Versuchstiereinrichtung der Charité Campus Virchow Klinikum konnten maximal acht Schafe als Gruppe in Stallungen (ca. 13 qm) untergebracht werden. Ihre Grundration bestand aus Heu und Kraftfutter, wobei Salzlecksteine und Wasser ad libitum zur Verfügung standen.

Während der gesamten Standzeit erfuhren die Tiere eine intensive Betreuung durch Tierärzte und Tierpfleger.

3.2 Versuchsaufbau

3.2.1 Versuchsplan

Im Rahmen dieser Studie wurden 27 Merinomixschafe einer Osteotomie der rechten Tibiadiaphyse unterzogen und ein monolateraler externer Fixateur über sechs Schanzschrauben im Knochen verankert. In die Auswertung der Studie gingen jedoch nur die vier mittleren Schanzschrauben des Fixateurs eines jeden Tieres ein.

Zu Versuchsbeginn wurden die Tiere randomisiert in drei Gruppen mit unterschiedlichen Standzeiten von drei, sechs und neun Wochen eingeteilt. In der ersten Gruppe (Standzeit drei Wochen) befanden sich zehn Schafe, in der zweiten Gruppe (Standzeit sechs Wochen) neun Schafe und in der dritten Gruppe (Standzeit neun Wochen) acht Schafe.

Über den postoperativen Zeitraum (3, 6 oder 9 Wochen) wurden täglich Wundkontrollen und Verbandwechsel sowie regelmäßige klinische Untersuchungen und radiologische Verlaufuntersuchungen durchgeführt.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes erfolgte die Tötung und Sektion der Tiere. Anschließend wurden Röntgenbilder angefertigt, mikrobiologische Abstriche der Schraubengewinde genommen und mit der histologischen Aufarbeitung der Knochenpräparate begonnen.

3.2.2 Fixateur externe

In der Studie wurde ein AO unilateraler externer Fixateur verwendet. Dieser setzte sich aus sechs Schanzschrauben (Material-Nr. 294.530, Synthes, Schweiz) mit Dreikantspitze und einem äußeren Durchmesser von 5 mm, zwölf Verbindungsbacken (Material-Nr. 393.44/45, Synthes, Schweiz) und zwei Stahlrohren (Material-Nr. 394.83, Synthes, Schweiz) mit einem Durchmesser von 10 mm zusammen (Abb.4). Die Schraubengewinde hatten unterschiedliche Längen von 22 bis 32 mm.

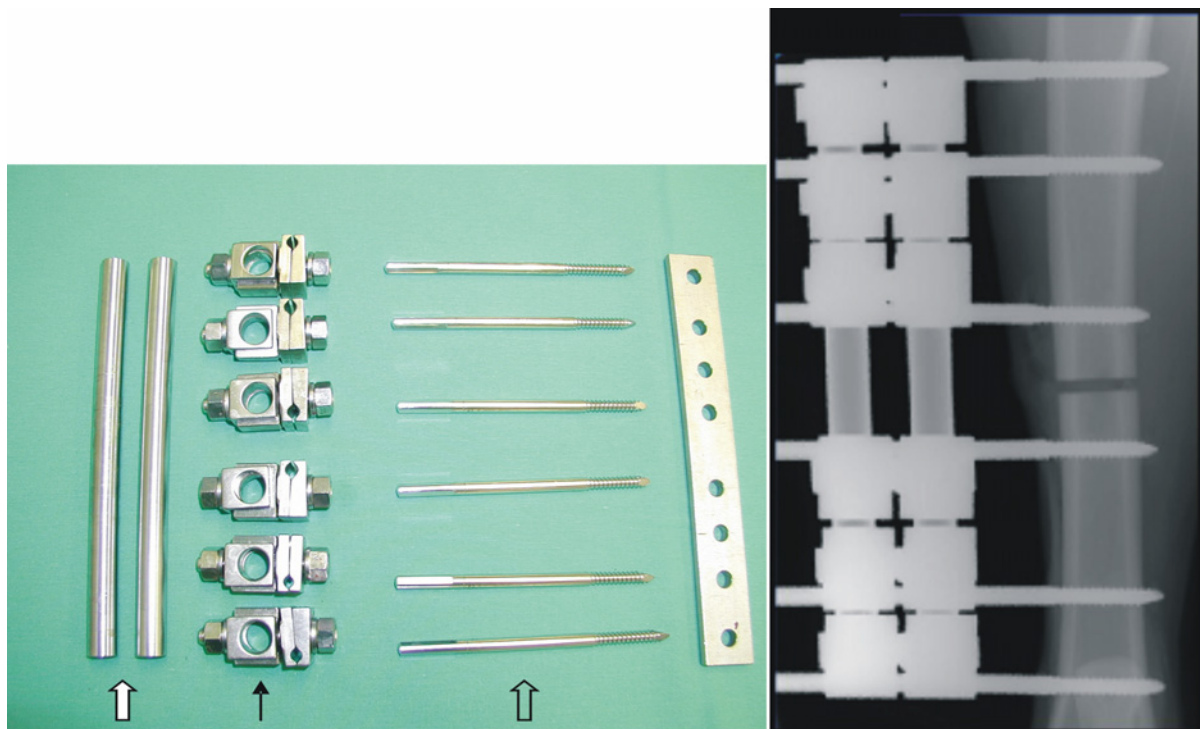


Abb. 4:

Links: Materialien eines Fixateur externe: 2 Stahlrohre (gefüllter Pfeil), 6 Verbindungsbacken (schmäler Pfeil), 6 Schanzschrauben (leerer Pfeil), Schablone mit standardisierten Lochabständen (v.l.n.r.).

Rechts: Röntgenbild eines externen Fixateurs.

Durch den Gebrauch einer Schablone mit standardisierten Lochabständen, welche am medialen Malleolus angelegt wurde, konnte eine standardisierte Fixateurkonstruktion und Osteotomielokalisation garantiert werden. Deshalb bestand zwischen den Schanzschrauben im proximalen und distalen Teil des Fixateurs ein konstanter Schraubenabstand von 2,2 cm und zwischen den frakturnahen Schanzschrauben ein Abstand von 3,0 cm.

Die Schablone bedingte außerdem einen konstanten Abstand von 1,5 cm zwischen der Unterkante der Verbindungsbacken und der Haut sowie die Parallelität der Tibialängsachse zu den Stahlstäben.

Die einzelnen Schrauben wurden entsprechend ihrer Lage im Fixateur von proximal (Pin 1) nach distal (Pin 6 liegt am weitesten distal) durchnummeriert.

3.2.3 Operation

Die Tiere wurden zwölf Stunden vor dem Eingriff nüchtern gehalten. Zur Narkoseeinleitung erfolgte, nach Anlegen einer Venenverweilkanüle in die V. cephalica am rechten Vorderlauf, eine Sedation mit einer intravenösen Bolusgabe von 0,5 g / 50 kg KM Thiopental-Natrium. Die Tiere wurden dann in Rechtsseitenlage auf dem OP-Tisch gelagert. Nach Überprüfen der Narkosetiefe (durch Beurteilung verschiedener Reflexe) erfolgte im Anschluss die orotracheale Intubation mit Hilfe eines speziellen Laryngoskops (Trachealtubus 9,0). Das Beatmungsgerät wurde daraufhin auf kontrollierte Beatmung und ein Atemhubvolumen von 10 bis 15 ml / kg KGW bei einer Atemfrequenz von 12 Atemzügen / min eingestellt und an den Tubus angeschlossen. Während der Operation wurde die Narkose mit einem Trägergasgemisch von 65 % Lachgas und 35 % Sauerstoff sowie Isofluran (1,5 %ige Konzentration) aufrecht erhalten und die Ventilation über ein Monitoring der expiratorischen CO₂-Konzentration mittels einer Mess-Sonde am Tubus überwacht. Zwanzig Minuten vor dem ersten Hautschnitt wurde gewichtsabhängig ein Bolus von 5 – 10 ml Fentanylldihydrogencitrat zur Analgesie verabreicht.

Zur antibiotischen Prophylaxe erhielten die Tiere 2,2 g Amoxicillin/Clavulansäure als intravenöse Kurzinfusion. Um die Homöostase des Wasserhaushaltes aufrechtzuerhalten wurden jedem Tier 1000 ml plasmaisotone Infusionslösung während der Operation intravenös infundiert. Während der Narkoseeinleitung erfolgte die Vorbereitung des Operationsfeldes: die Klauen der Tiere wurden eingebunden und die Haut der rechten Hinterextremität wurde geschoren und enthaart. Im Operationssaal wurde das Schaf dann steril abgedeckt und das Operationsfeld desinfiziert.

Der Zugang zur Tibia wurde von medial über das Planum cutaneum cruris gewählt, da dieser muskelfreie Bereich einen unproblematischen Zugang zum Knochen ermöglichte.

Nachdem die Schablone an die rechte Tibia angelegt wurde, konnten sechs Stichinzisionen der Haut mit einem Skalpell vorgenommen werden. Nach Vorbohren beider Kortikales mit einem 3,5-mm-AO-Bohrer (Spiralbohrer, Material-Nr. 310.350, Synthes, Schweiz) und druckluftgetriebener AO-Pistole wurden die Schanzschrauben unter Zuhilfenahme einer AO-Bohrhülse eingebracht. Während des Bohrens wurde mit steriler Kochsalzlösung gespült, um die im Gewebe entstehende Temperatur gering zu halten. Vor Eindrehen der Schrauben erfolgte eine Messung des Tibiadurchmessers mithilfe eines Tiefenmessers, um die Schrauben passend zur Gewindelänge zu wählen. Diese ist nötig, da das Gewinde einer Schanzschraube

beide Kortikales vollständig durchdringen muss, damit das voll tragende Gewinde zu einer stabilen Verankerung führen kann. Die Schanzschrauben wurden mit einem Drehmoment-schraubenschlüssel angezogen und das initiale Eindrehmoment mit einem Drehmomentmess-gerät (DTC-N 1000E, Bestool-Kanon, Nakumara MFG Co., Japan) gemessen (siehe Abb. 5). Nach Montage des unilateralen Fixateurs wurde die Tibia in Schaftmitte mit einer oszillieren- den Säge osteotomiert. Danach wurde der Defekt mittels einer Schablone auf 3 mm auseinan- dergezogen und die Klemmbanken festgezogen.

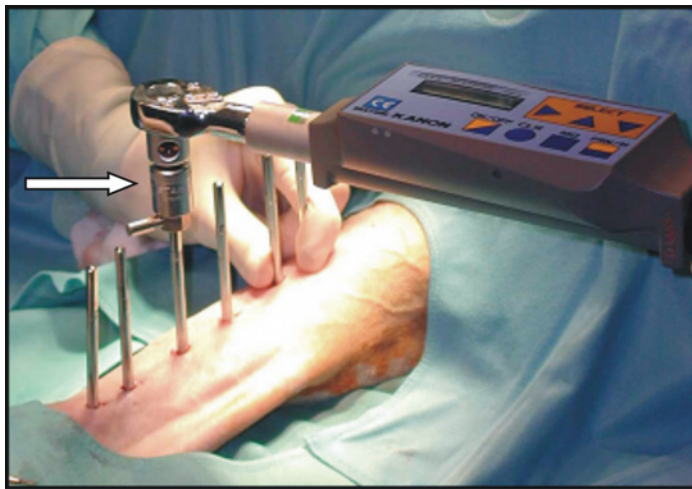


Abb. 5: Intraoperative Drehmomentmessung über Aufsätze (gefüllter Pfeil) auf den Schrauben.

Anschließend wurde die Hautwunde über der Osteotomie mit vier Nähten (Knopfhefte) ge- schlossen. Nachfolgend wurde ein steriler Verband angelegt, die rechte Tibia des Schafes geröntgt (anterior/posterior) und das Tier vom Aufwachen aus der Narkose bis zum sicheren Aufstehen im Stall überwacht.

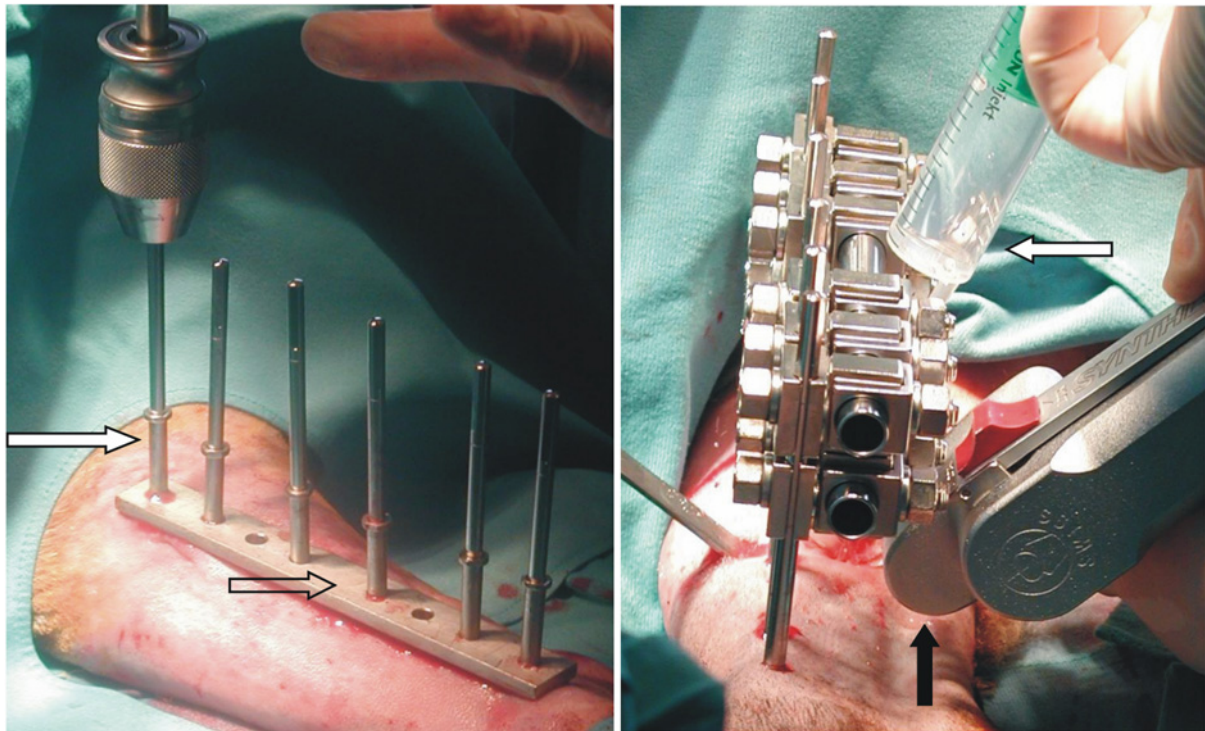


Abb. 6: Implantation eines unilateralen Fixateur externe (Teil 1).

Links: Die in den Knochen eingedrehten Schanzschrauben befinden sich mit den Bohrhülsen (gefüllter Pfeil) in der Schablone (leerer Pfeil), die als Bohrvorlage dient.

Rechts: Das Sägen der Osteotomie (schwarzer Pfeil) unter gleichzeitigem Spülen mit physiologischer Kochsalz-Lösung (weißer Pfeil).

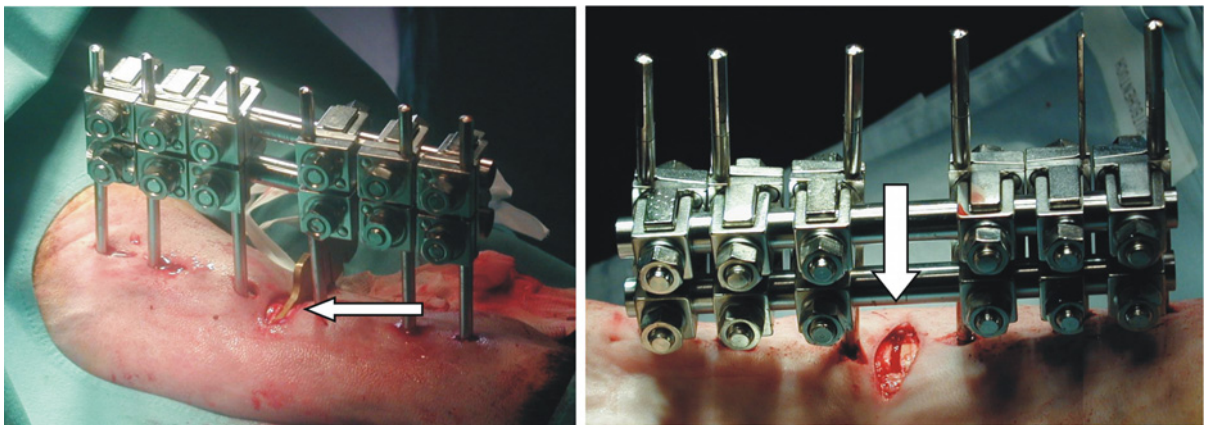


Abb. 7: Implantation eines unilateralen Fixateur externe (Teil 2).

Links: Der Distanzhalter (Pfeil) liegt im Osteotomiespalt zur standardisierten Distraction der Tibia.

Rechts: Nach der Distraction liegt ein auf 3 mm aufgeweiteter Osteotomiespalt (Pfeil) vor.

3.2.4 Nachbetreuung der Tiere und Datensammlung

Bis zu sieben Tage post operationem wurde durch subkutane Injektionen eines Analgetikums (Finadyne®: Wirkstoff Flunixin, 1,1 ml / 50 kg KM) für eine angemessene Schmerztherapie gesorgt, da die Tiere die operierte Extremität auch sofort belasten durften.

Es erfolgte eine tägliche Pinpflge mit einem Antiseptikum (Chinosol: 8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat), ein Beseitigen von aus Wundsekret und Fibrin gebildeten Krusten und ein anschließender Verbandswechsel. Dabei wurde eine eventuelle Lockerung der Schanzschrauben manuell überprüft.

Zehn Tage postoperativ fand dann unter aseptischen Bedingungen die Entfernung des Nahtmaterials statt.

Zeigten sich klinische Entzündungszeichen, bekamen die Tiere sterile mit Chinosol getränkte Kompressen um den Entzündungsherd. In wöchentlichen Abständen erfolgten die Blutprobenentnahme, das Röntgen der operierten Extremität, die Durchführung von Ganganalysen und die Messung der Extremitätenbelastung.

3.3 Gewinnung und Aufarbeitung der Proben

3.3.1 Tötung

Die Euthanasie der Tiere wurde nach Ablauf des 3-, 6-, oder 9-wöchigen Beobachtungszeitraumes durch den zuständigen Tierarzt durchgeführt.

Im Anschluss an das Anlegen eines venösen Zugangs wurde eine Narkose mit 2,5 g Trapanal als Bolusinjektion eingeleitet. Nach Überprüfen der Narkosetiefe erfolgte dann eine Bolusinjektion von 100 ml 7,5 %igem Kaliumchlorid. Die daraufhin kurze Zeit später eintretende Asystolie und der Atemstillstand wurden durch Auskultation überprüft.

Nach der Exartikulation der Tibia und der Entfernung des Fixateurgestänges (Stahlrohre mit Klemmbacken), konnten die Ausdrehmomente der Schanzschrauben mittels des Drehmomentmessers bestimmt werden.

Anschließend folgte die Präparation der rechten Hinterextremitäten, eine computertomographische Darstellung der operierten sowie intakten Tibia, deren biomechanische Testung, weitere Röntgenaufnahmen zur Verlaufskontrolle (vor und nach Demontage des Fixateurs) und das Zersägen der Tibia zur histologischen Aufarbeitung.

3.3.2 Mikrobiologie

Nach dem Entfernen der Schanzschrauben aus dem Knochen mittels Drehmomentschraubenschlüssel konnten mikrobiologische Abstriche der Schraubengewinde genommen werden. Dafür wurde das unangetastete Gewinde auf einer Agarplatte (Columbia – Agar mit 5 % Schafblut, Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) abgerollt.

Die Platten wurden anschließend bei 37 °C für 24 Stunden inkubiert, die Anzahl der gewachsenen Kolonien ausgezählt und die Bakterienart bestimmt (siehe Kap. 4.4).

3.3.3 Sägen

Aus der Tibia wurden Knochenproben aus den Bereichen der verschiedenen Pinlöcher mit einer Bandsäge (Makro-Trennschleifsystem, Exakt Apparatebau GmbH, 22851 Norderstedt) herausgesägt. Die Tibia wurde dafür horizontal in eine Haltevorrichtung eingespannt und unter Wasserkühlung senkrecht zur Tibialängsachse in transversale Knochenscheiben gesägt.

Anhand einer in den Schraubenkanal gelegten Sonde konnte daraufhin die Lage des Kanals verdeutlicht sowie Schraubenkanaleingang und –ausgang bestimmt werden. Von der Schraubenkanalmitte ausgehend, wurde der Pinkanal anschließend in zwei 4 mm dicke Knochenblöcke gesägt.

Die Sägerichtung war entsprechend der Lage des Pins im Knochen ausgerichtet. Es entstanden auf diese Weise Querschnitte der Tibia mit dem jeweiligen Eingang und Ausgang des Pinkanals (siehe Abb. 8).

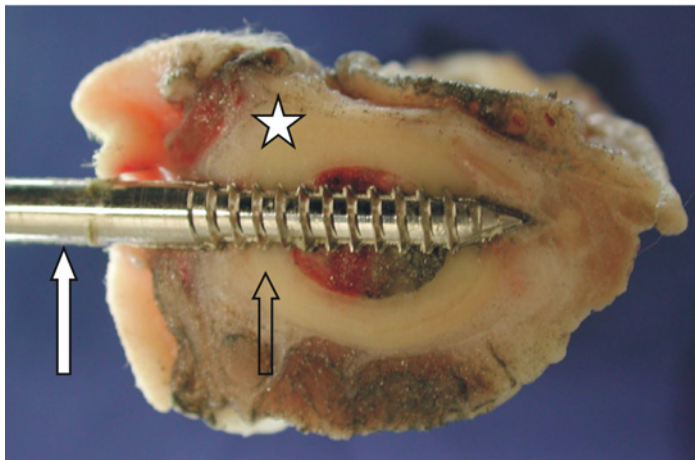


Abb. 8: Lage einer Schanzschraube (gefüllter Pfeil) in situ in der Tibia (Sternchen). Das Gewinde (leerer Pfeil) liegt vollständig im Knochen und in der Markhöhle.

3.3.4 Fixieren und Einbetten der Proben

Die Aufarbeitung der Präparate erfolgte nach standardisierten histologischen Methoden. Zuerst wurden die Präparate für 24 Stunden in Formalinlösung fixiert, dann über acht Wochen in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend über vier Stunden in Xylol entfettet. Die unentkalkten Knochenblöcke wurden nach anschließender Präinfiltration (24 h) sowie Infiltration (7 d), welche nach Herstellerangaben angefertigt und durchgeführt wurden,

in Polymethylmetacrylat (PMMA, Technovit 9100; Heraeus Kulzer GmbH, 6393 Wehrheim) eingebettet.

Die PMMA-Blöcke wurden anschließend mit Technovit 3040 (Heraeus Kulzer GmbH, 6393 Wehrheim) aufgeblockt, um sie besser im Mikrotom einspannen zu können.

3.3.5 Schneiden am Mikrotom

Zur Optimierung der Einspannform der in PMMA eingebetteten Knochenproben wurden diese mit einer Tischschleifmaschine (Phoenix 3000, Jean Wirtz GmbH & Co KG, Deutschland) bearbeitet. Nach dem Einspannen in das Hartschnittmikrotom (SM 2500 Polycut S, Leica Microsystems, Nussloch GmbH, Germany) bewegten sich Messer und Präparat gegeneinander. Die Schnittdicke der Dünnschnitte konnte unterdessen durch einen Mikrometervorschub gewählt werden.

Mit einem Hartmetallmesser (16 cm Länge), das einen Facettenschliff (40°) aufwies, wurden Serienschnitte angefertigt. Während des Schneidens erfolgte das Benetzen von Messer und Block mit einer Seifenlösung. Die 6- µm- dicken angefertigten Schnitte wurden anschließend mit 70 %igem Ethanol gestreckt, mit Butoxyethylacetatlösung (70 Teile 70 %iges Ethanol, 30 Teile Butoxyethylacetat) benetzt und auf beschichtete Glasobjektträger (s. u.) gebracht. Daraufhin wurden sie, nach vorherigem Absaugen überschüssiger Flüssigkeit mittels Filterpapiers, mit Polyethylenfolie (Kisolfolie) bedeckt. Um eine vollständige Haftung der Schnitte am Objektträger zu gewährleisten, wurden die Schnitte später bei 59 °C drei Tage gepresst und getrocknet.

Im Vorfeld der Anfertigung der Serienschnitte erfolgte die Beschichtung der Objektträger nach alkoholischer Reinigung in einem zweiminütigen Chromalaun-Gelatine-Lösungsbad.

3.3.6 Histologische Färbungen

Zur lichtmikroskopischen und histomorphometrischen Auswertung wurden die Schnitte nach Safranin-Orange / van Kossa (siehe Abb. 28) und die Osteoklasten enzymhistochemisch (siehe Abb. 41) angefärbt.

Vor dem Anfärben wurden die PMMA-Schnitte in 2-Methoxyethylazetat (3 mal 30 min) entplastet und einer aufsteigenden Alkoholreihe unterzogen, um dem Gewebe wieder Wasser zuführen zu können. Nach der histologischen Färbung wurden die Präparate in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Xylol gespült und luftdicht mit Vitroclud (Langenbrinck, 79312 Emmerdingen) eingedeckelt.

3.3.6.1 Kombinierte Safranin-Orange / van Kossa-Färbung

Diese Färbung diente der Differenzierung von mineralisierten und nicht-mineralisierten Gewebe und setzte sich aus zwei Einzelfärbungen zusammen.

Die Versilberung der Kalziumsalze nach Kossa (Silbernitratlösung, Merck 1512) führte zur Darstellung von mineralisiertem Gewebe. Dabei wurde das Kalzium in den Karbonaten und Phosphaten gegen anschließend zu metallischem Silber reduzierten Silberionen ausgetauscht.

Die Gegenfärbung zur Darstellung von nicht mineralisiertem Gewebe wurde mit Safranin-Orange (Merck 1382) erbracht.

Im Gegensatz zu rot angefärbten Bindegewebe, erschienen mineralisiertes Gewebe schwarz und Mineralisationsfronten schwarz granuliert.

3.3.6.2 Enzymhistochemie

Um Osteoklasten darzustellen, wurde das intrazelluläre Enzym Saure Phosphatase nach einer Methode von Barka angefärbt. Durch die Zugabe von Naphthol-AS-BI-Phosphat wurden die Osteoklasten rot angefärbt (Barka and Anderson, 1962).

Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Methode ist das Vorhandensein strukturell ungeschädigten Enzyms (Hermanns, 1987). Während der Polymerisation des verwendeten Einbettungsmedium PMMA können hohe Temperaturen entstehen, die zur Denaturierung der Eiweißstruktur der Alkalischen Phosphatase führen.

Deshalb wurde in einem Vorversuch die strukturelle Integrität der Eiweiße überprüft, indem entkalkte und in Paraffin eingebettete Knochenschnitte mit PMMA-Schnitten verglichen wurden. Da die Anzahl der angefärbten Osteoklasten übereinstimmte, konnte die Möglichkeit der Denaturierung ausgeschlossen werden.

4 AUSWERTUNG

4.1 Pinpflegeprotokoll / Score

Es erfolgte eine tägliche Pinpflege, bei der das umliegende Gewebe der Schrauben und ihrer Eintrittsstellen beurteilt wurde. Dabei wurde besonders auf Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Wärme, Empfindlichkeit, Sekrete) geachtet. Im Anschluss wurden jeweils die Beobachtungen anhand eines modifizierten Scores (siehe Tab. 1) nach Mahan (1991) dokumentiert.

Tab. 1: Modifizierte Pin-Haut Reaktionen nach der Bewertung von Mahan et al. (1991).

<i>keine Reaktion [0]</i>	
<i>leichte Entzündungserscheinungen [1]</i>	Eintrittsstelle vermehrt warm oder schmerzhaft, wenig seröses Exsudat
<i>mäßige Entzündungserscheinungen [2]</i>	Eintrittsstelle vermehrt warm und schmerzhaft, mäßig - viel seröses Exsudat oder wenig eitriges Exsudat
<i>starke Entzündungserscheinungen [3]</i>	Eintrittsstelle vermehrt warm und schmerzhaft, mäßig - viel eitriges Exsudat

4.2 Drehmomente

Die Messung der Drehmomente der Schanzschrauben erfolgte mit einem Drehmomentmessgerät (DTC-N 1000E, Bestool-Kanon, Nakumara MFG Co., Japan) über eine Vierkantmutter, welche am oberen Ende des jeweiligen Pins festgeschraubt wurde.

Nach der Implantation der Schrauben wurden intraoperativ die Eindrehmomente gemessen, während die Ausdrehmomente postmortal im Verlauf der Explantation des Fixateurs ermittelt wurden.

4.3 Radiologie

Die in wöchentlichen Abständen angefertigten Röntgenbilder dienten der Verlaufskontrolle. Anhand dieser Bilder wurde das Knochengewebe am Eintritt der Schraube in den Knochen, am Austritt aus dem Knochen sowie im Verlauf des Schraubenkanals beurteilt. Da osteolyti-

sche Veränderungen durch eine Aufhellung des Knochengewebes gekennzeichnet sind, wurden diese mit einem Mikroradiographie-Score (siehe Tab. 2) nach Kay et al. (1998) von zwei unabhängigen Gutachtern erfasst.

Tab. 2: Radiologie-Score nach Kay et al. (1998).

I.	Keine Lysen
II.	Leichte Lysen entweder in Eingangs- oder Ausgangskortex
III.	Mittelschwere Lysen der Eingangskortex
IV.	Lysen entlang des gesamten Pintrakts

4.4 Mikrobiologie

Nachdem die Agarplatten mit den Gewindeabstrichen der Schanzschrauben bei 37 °C für 24 Stunden inkubiert wurden, konnte die Anzahl der gewachsenen Kolonien ausgezählt und die Bakterienart bestimmt werden.

Für den Nachweis von *Staphylokokkus aureus* wurde ein Agglutinations-Schnelltest (Slidex Staph Plus Reagenz, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankreich) gewählt. Das Nachweisreagenz enthielt blaue Latexpartikel, die mit humanem Fibrinogen und monoklonalen Antikörpern sensibilisiert wurden, sowie den Clumpingfaktor, Protein A und *Staphylokokkus aureus* spezifische Oberflächenantigene. Bei Anwesenheit von *Staphylokokkus aureus* kam es zu einer mit bloßem Auge sichtbaren Agglutinationsreaktion.

Beta-hämolysierende Streptokokken konnten anhand einer Enzymextraktion (Streptex, Remel mc., Lenexa, USA) nachgewiesen werden. Dabei wurden Streptokokkenantigene mit entsprechenden Antikörper beschichteten Latexpartikeln in einer Lösung versetzt. Wenn β -hämolysierende Streptokokken vorhanden waren, wurde eine Agglutination beobachtet.

Die gramnegativen Stäbchen (z. B. *Escherichia coli*) wurden mittels klassischer biochemischer Methoden („Bunte Reihe“ API 32 E, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankreich) nachgewiesen. Aufgrund charakteristischer Kolonieformen und -farben wurden *Corynebakterien* und *Bacillus* sp. bestimmt.

4.5 Histomorphometrie

Die quantitative Beurteilung von Flächen und Flächeninhalten der Knochenschnitte erfolgte computergestützt in der Bildanalyse mit einer speziell programmierten Software (KS 400 Version 3.0, Carl Zeiss, Kontron Elektronik GmbH, Eching).

Vor Beginn der Auswertung wurden die Safranin-Orange / van Kossa gefärbten Knochenschnitte mit einer hochauflösenden Digitalkamera (Nikon Superhigh-Performance 3x Zoom Cool Pix 990, Japan) auf einem Leuchttisch fotografiert und digitalisiert. Dabei war der Pinkanaleingang stets gleich ausgerichtet und ein Millimetermaß zur Kalibrierung mitabgebildet. Im ersten Arbeitsschritt der Bildanalyse wurde das System über eine manuelle Distanzeingabe kalibriert. Das Segmentieren des Knochengewebes, bei dem Farbwerte (Bildpunkte) den unterschiedlich mineralisierten Strukturen zugeordnet wurden, war entscheidend für die Validität der ermittelten Werte. Dadurch konnten binäre Masken zur weiteren Bearbeitung erstellt werden.

Die Markierung der Kortikalis sowie der Kallusflächen erlaubte eine genaue Bestimmung der Flächen (Größe und Dichte von mineralisiertem Knochengewebe) und ihrer Relationen zueinander.

Obwohl die Pinkanäle zentriert gesägt werden konnten, fielen Abweichungen einzelner Schnitte vom Zentrum des Bohrkanals auf. Je größer die Entfernung zum Bohrkanalzentrum ist, desto mehr Remodelingvorgänge würden bei einer unveränderlich verwendeten Maske mit feststehender ROI (Region of Interest) in die Auswertung miteinbezogen werden. Folglich würden einem optisch verkleinerten Pinkanal mehr Remodelingfläche als einem optisch größeren Pinkanal zugeordnet werden.

Zur Vermeidung dieses Fehlers wurde die Höhe der einzelnen Schraubenkanäle im bildanalytisch untersuchten Präparat gemessen und daraus die Größe der ROI zur Messung der verschiedenen Parameter in der Kortikalis bestimmt.

Nachstehende Parameter wurden gemessen:

- periostale gesamte Kallusfläche (bindegewebiger und mineralisierter Kallus) am Bohrkanaleingang und –ausgang
- periostale mineralisierte Kallusfläche am Bohrkanaleingang und –ausgang
- periostale Dichte des knöchernen Kallus am Bohrkanaleingang und –ausgang
- endostale gesamte Kallusfläche (bindegewebiger und mineralisierter Kallus)
- endostale mineralisierte Kallusfläche
- endostale Dichte des knöchernen Kallus
- kortikale Dichte am Bohrkanaleingang und –ausgang

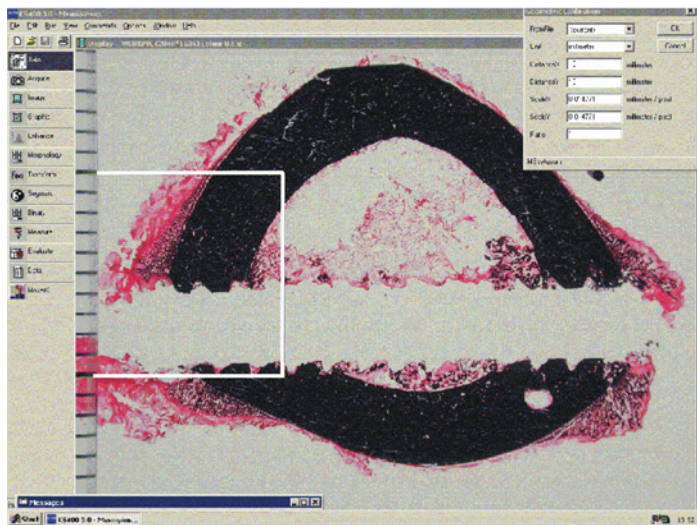


Abb. 9: Kalibrierung des digitalen Bildes an ein eingelesenes Millimetermaß (weißer Kasten).

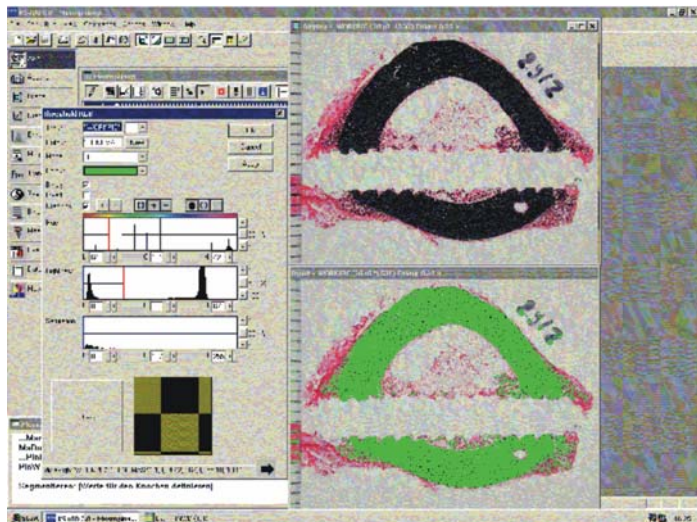


Abb. 10: Segmentieren des Knochens: schwarz gefärbte knöcherne Anteile des oberen Bildes werden im unteren Bild grün dargestellt.

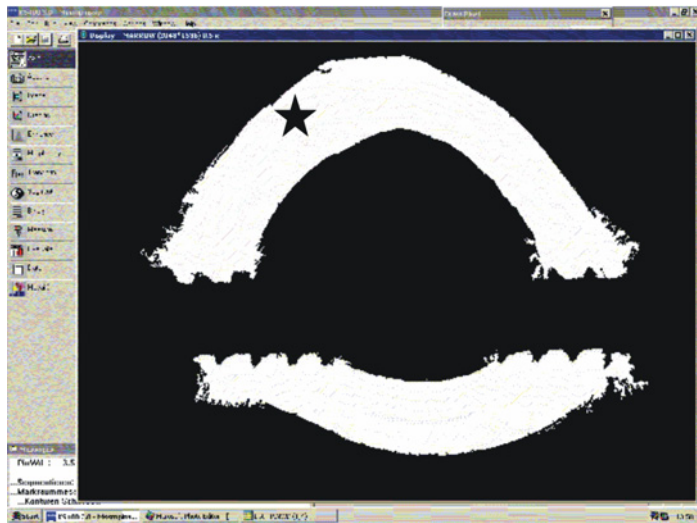


Abb. 11: Darstellung der Knochenmaske (Sternchen).

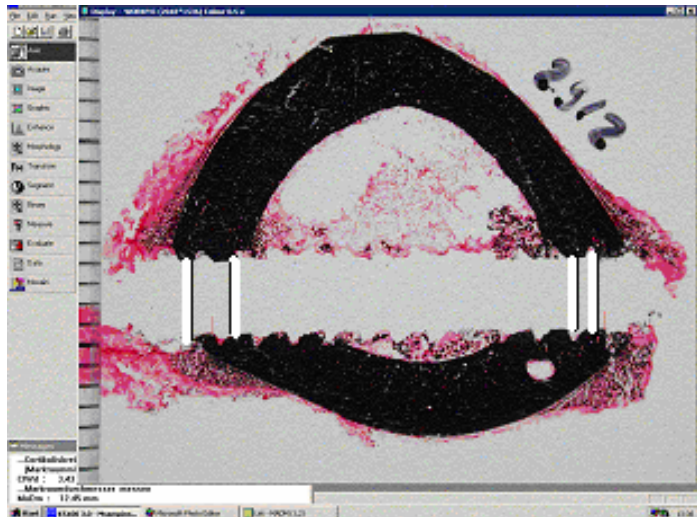


Abb. 12: Viermalige Messung des inneren Durchmessers des Schraubenkanals (weiße Linien) zur Bestimmung der Höhe der ROI weiterer Messungen.

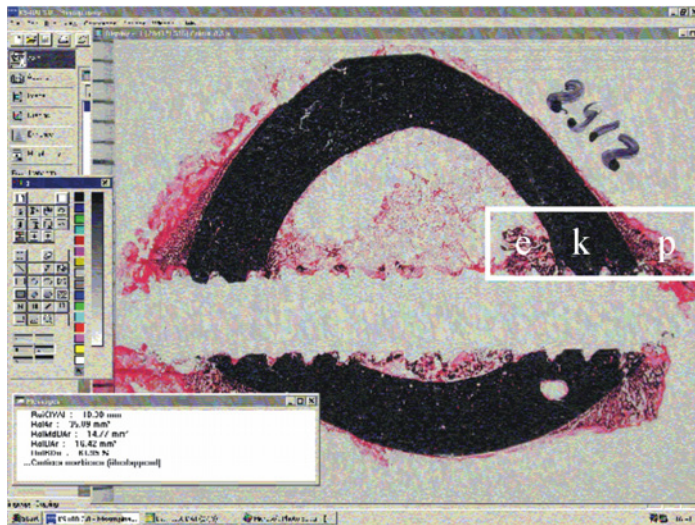


Abb. 13: Das weiße Rechteck zeigt eine der vier ROIs der auszuwertenden Kortex (k) mit endostalen (e) und periostalen (p) Kallusanteilen.

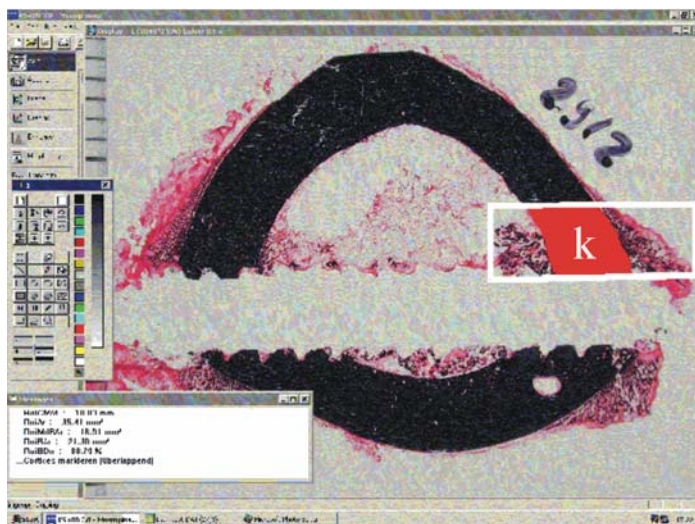


Abb. 14: Das rot markierte Areal innerhalb der ROI (weißes Rechteck) entspricht der auszuwertenden Kortex (k).

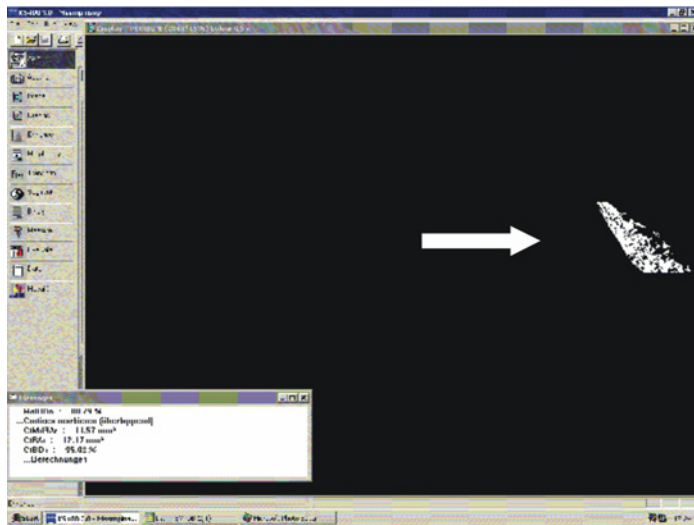


Abb. 15: Darstellung der knöchernen Maske des periostalen Kallus (Pfeil) am medialen Schraubenkanalausgang.

Die Daten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern erhoben. Im Rahmen der Auswertung der Daten wurden nicht nur die einzelnen Ergebnisse miteinander verglichen sondern auch die Werte der Untersucher untereinander sowie die Mittelwerte aus den Daten beider Untersucher gegenübergestellt.

4.6 Histologisches Grading

Die Safranin-Orange / van Kossa gefärbten Präparate wurden lichtmikroskopisch einer qualitativen Auswertung unterzogen.

In Anlehnung an einen Score (siehe Tab. 3) von Petty et al. (1995) wurden der Prozess des Remodeling (erkennbar an einer Auflockerung der Kortikalis), die Kallusbildung sowie das Auftreten von Osteolysen als Parameter für die Bewertung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche gewählt.

Tab. 3: Modifizierter Histologiescore nach Petty et al. (1995).

I.	reaktionslos
II.	Knochengewebe zwischen Kortex und Implantat, Auflockerung der Kortikalis und / oder Kallus
III.	Bindegewebe zwischen Kortex und Implantat
IV.	Osteolysen in der Kortikalis

Die Beurteilung wurde, um ganzzahlige Ergebnisse zu erhalten, von drei unabhängigen Untersuchern erhoben, deren Zweidrittelmeinung in die Auswertung einging.

4.7 Histochemie

Die enzymhistochemisch angefärbten Osteoklasten wurden unter dem Lichtmikroskop mit 40facher Vergrößerung von zwei unabhängigen Bewertern manuell ausgezählt.

Das Gesichtsfeld dieser Einstellung entsprach der ROI, innerhalb derer die mehrkernigen Riesenzellen entlang der Pinzacken in der Kortikalis, sowie im periostalen und endostalen Kallus gezählt wurden. Die Anzahl der Osteoklasten wurde anschließend auf die Anzahl des Pinzacken bezogen.

4.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Charité. Aufgrund der geringen Probenzahl konnte nicht davon ausgegangen werden, dass die untersuchten Parameter einer Normalverteilung unterlagen. Deswegen wurden die ermittelten Werte einer nichtparametrischen Varianzanalyse für Daten mit Messwiederholung nach Brunner (1999) unterzogen. Die Studie wurde dementsprechend nach der Versuchsanlage LD-F2 für longitudinale Daten einer homogenen Gruppe von Individuen computergestützt (SAS Version 8.1, Cary NC, USA) analysiert (Brunner 1999, Modell 2.2). Die graphische Darstellung der Daten wurde in einer Statistiksoftware (SPSS für Windows 10.0, SPSS Deutschland GmbH, München) erarbeitet. Die Präsentation erfolgte in "Box-and-Whisker-Plot" - Graphiken, in denen die Lage und Streuung der Daten prägnant wiedergegeben wird.

Die als signifikant bezeichneten Werte gaben einen Unterschied der Daten bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ (5 %) an. Um individuelle Messfehler zu minimieren, wurden alle Analysen gegengemessen.

4.8.1 Drehmomente

Da technische Probleme des Drehmomentmessgerätes auftraten, konnten die Drehmomente nur an 92 Schrauben statt an 108 möglichen Schrauben gemessen und ausgewertet werden. Von jedem Schaf wurden die Ein- und dazugehörigen Ausdrehmomente vier verschiedener Schanzschrauben gemessen. Da diese vier Drehmomentpaare in jeweils einem Schaf ermittelt wurden, waren diese Daten voneinander abhängig. Um die Drehmomente der Schanzschrauben verschiedener Schafe, die voneinander unabhängig sind, zu vergleichen, wurden die abhängigen Daten zu unabhängigen Daten umgewandelt. Dazu wurden aus den einzelnen Ein-

bzw. Ausdrehmomenten die Mediane ermittelt und miteinander verglichen. Von den ermittelten Medianen wurden anschließend die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen innerhalb einer Versuchsgruppe berechnet.

4.8.2 Radiologie

Die radiologische Auswertung konnte an den Verlaufsbildern von 104 Schrauben von insgesamt 108 in dieser Studie untersuchten Schanzschrauben erfolgen. Weil der Frakturkallus eines Schafes (Schaf 40) zur genetischen Analyse seiner Bestandteile entnommen wurde, musste dieses Schaf jedoch von den wöchentlichen Röntgenkontrollen ausgeschlossen werden. Daraus erklärt sich das Fehlen der Verlaufsbilder von vier Schanzschrauben.

Die Beurteilung der Röntgenbilder anhand des vierstufigen Scores nach Kay et al. (1998) erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Untersucher.

4.8.3 Mikrobiologie

Im Rahmen der mikrobiologischen Analyse konnten 104 Abstriche von 108 möglichen Pinabstrichen (Verlust von vier Agarplatten eines Schafes während der Aufarbeitung im Labor) ausgewertet werden.

4.8.4 Histomorphometrie

Die histomorphometrischen Berechnungen, der histologische Grading Score und die histochemische Osteoklastenzählung basierten auf mittels der Hartschnitttechnik gewonnener Knochendünnschnitte.

In die Auswertung konnten aber nur 90 Knochenschnitte (von 108 möglichen Präparaten) einbezogen werden, da während der Aufarbeitung Knochenschnitte verloren gingen.

Im Rahmen einer weiteren Studie des Projektes „Biologie der Knochenheilung“ wurde der Frakturkallus, welcher zwischen der dritten und vierten Schanzschraube lokalisiert war, aus dem Knochen entnommen. Die teilweise dabei zerstörten oder beschädigten Pinkanäle (Pin 3 und Pin 4) konnten nicht aufgearbeitet werden und mussten aus diesen Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Jeweils zwei Untersucher werteten histomorphometrisch die entsprechenden Präparate aus. Aus den von ihnen erhobenen Daten wurden anschließend die Mittelwerte gebildet und die einzelnen Parameter miteinander verglichen.

4.8.5 Histologisches Grading

Nachdem die einzelnen Präparate einem histologischen Grading unterzogen wurden, konnte aus der Dreifachmessung die Zweidrittelmehrheit gebildet und für die statistischen Analysen genutzt werden.

4.8.6 Histochemie

Die Zählung der Osteoklasten konnte an 85 Knochenschnitten durch zwei voneinander unabhängige Untersucher erfolgen. Von insgesamt 90 der aufgearbeiteten Präparate mussten fünf Knochenschnitte von der Auswertung ausgeschlossen werden, weil unter Einschluss dieser Präparate in die Auswertung ungenaue Daten ermittelt worden wären, da aufgrund bei der Kallusentnahme entstandener Sägeartefakte die ROI durch einen Teil der Zacken nicht vollständig ausgefüllt wurde.

5 ERGEBNISSE

5.1 Pinpflege

Bei der täglichen Pinpflege wurden die den Schrauben umliegenden Gewebereaktionen makroskopisch erfasst und anhand eines modifizierten Scores nach Mahan et al. (1991) beurteilt. Insgesamt wurden 108 Pinkanäle (27 Schafe mit den jeweils vier mittleren auszuwertenden Schanzschrauben) beurteilt.

In den zwei Tagen nach der Operation konnte eine leichte Schwellung um die Schrauben beobachtet werden. Dabei trat teilweise in den ersten Tagen ein seröses Exsudat aus der Hautwunde aus.

Aufgrund der sorgfältigen Pinpflege und des täglichen Verbandwechsels konnten insgesamt nur drei leichte Entzündungserscheinungen um die Eintrittsstellen der Schrauben beobachtet werden. So wurde am zehnten postoperativen Tag eines Dreiwochentieres (Schaf 19) eine leichte Entzündung um den Pin 2 gesehen. Zwei weitere leichte Entzündungen wurden auch 37 Tage postoperativ an Pin 2 und Pin 3 eines Sechswochentieres (Schaf 26) beobachtet. Kein einziger Pin erwies sich jedoch als so stark gelockert, dass er manuell beweglich war.

5.2 Drehmomente

Für die Auswertung der Drehmomente war das Vorhandensein des intraoperativ gemessenen Eindrehmomentes und des dazugehörigen postmortem gemessenen Ausdrehmomentes erforderlich. Um eine genauere Aussage über das Verhältnis des Ausdrehmomentes (ADM) zum Eindrehmoment (EDM) treffen zu können, wurde ein Quotient gebildet, in dem der Wert des Ausdrehmomentes auf den Wert des Eindrehmomentes bezogen wurde (siehe Abb. 16).

Das mittlere Eindrehmoment (EDM) der Pins betrug 167 ± 68 Ncm (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Die Ausdrehmomente waren zum 9-Wochenzeitpunkt tendenziell ($p = 0,23$) höher als zum 3-Wochenzeitpunkt (3 Wo: $53,4 \% \pm 27,1 \%$; 6 Wo: $61,8 \% \pm 20,7 \%$; 9 Wo: $84 \% \pm 44,9 \%$ des Eindrehmomentes).

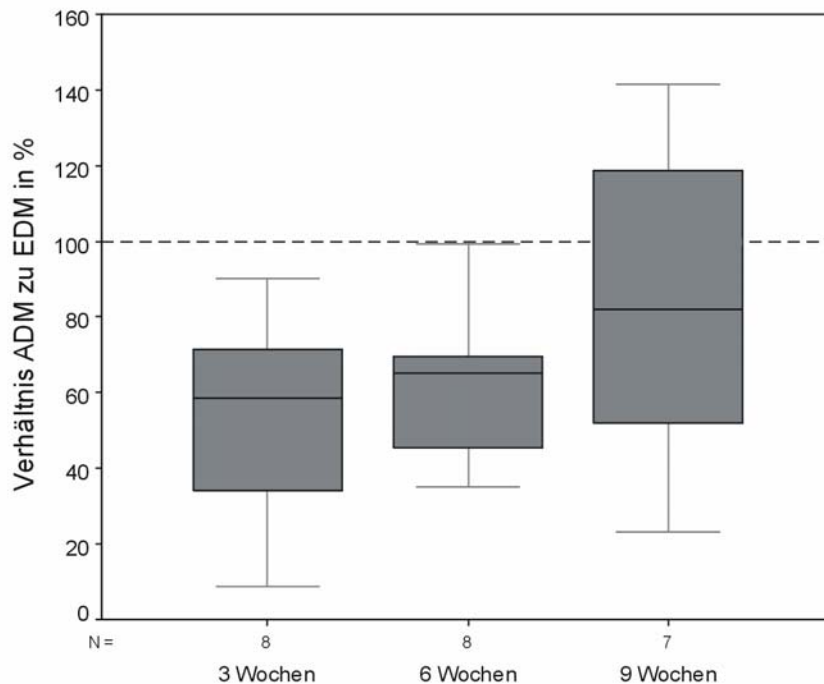


Abb. 16: Verhältnis der Ausdrehmomente (ADM) zu den Eindrehmomenten (EDM) im zeitlichen Verlauf.

Zum Dreiwochenzeitpunkt war das Ausdrehmoment gegenüber dem Eindrehmoment nur bei 6 % der Schrauben (2 von 33 Schrauben), zum Sechswochenzeitpunkt bei 9 % (3 von 32 Schrauben) und zum Neunwochenzeitpunkt sogar bei 30 % (8 von 27 Schrauben) erhöht.

Ein Positionseffekt, hervorgerufen durch die unterschiedliche Lage der Schanzschrauben im Fixateur, konnte aber nicht nachgewiesen werden. So zeigten weder die frakturnahen gegenüber den frakturfernen Schrauben ($p = 0,14$), noch die proximal gelegenen gegenüber den distal gelegenen Schrauben ($p = 0,2$) eine biomechanisch erfassbare bessere Verankerung im Knochen.

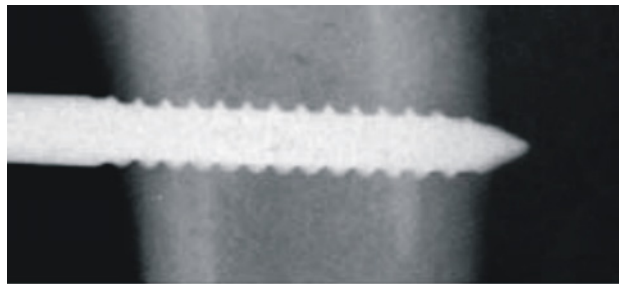
Anhand der Daten war nicht festzustellen, ob eher hohe oder niedrige Eindrehmomente zu besseren (sprich höheren) Werten der Ausdrehmomente führen.

5.3 Radiologie

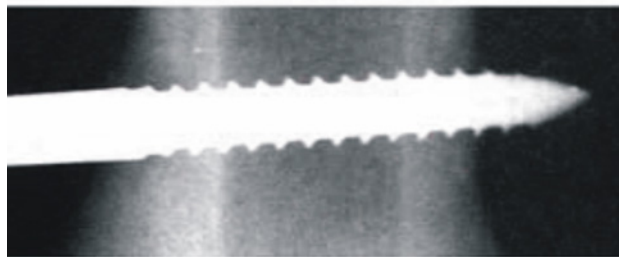
Aus den radiologischen Verlaufsbildern war ersichtlich, dass ein einmal erreichter Grad im Score (siehe Abb. 17) im weiteren Zeitverlauf durchaus verbessert werden konnte.

Radiologisch waren bei 104 ausgewerteten Pins in 22 % Lysen im Eingangs- oder Ausgangskortex, in 4 % mittelschwere Lysen im Eingangskortex und in 2 % Lysen entlang des gesamten Pintrakts zu sehen.

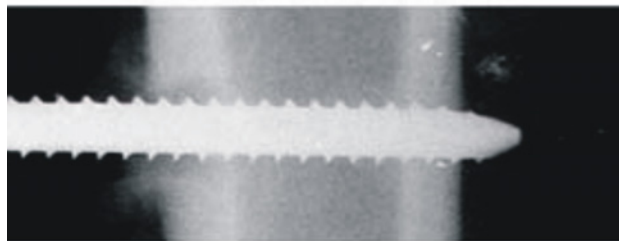
In der Gruppe der 3-Wochen-Tiere wiesen nur 5 % der Pinkanäle leichte Lysen im Eingangs- oder Ausgangskortex auf, während 95 % keine Anzeichen dafür zeigten (siehe Abb. 18).



Grad I: keine Lysen



Grad II: leichte Lysen in der Eingangs- oder Ausgangskortex



Grad III: mittelschwere Lysen entlang der Eingangskortex



Grad IV: Lysen entlang des gesamten Schraubenkanals

Abb. 17: Radiologie-Score nach Kay et al. (1998). Bewertung von Osteolysen am Schraubenkanal- eingang (links im Bild) und am Schraubenkanalausgang (rechts im Bild).

In der Gruppe der 6-Wochen-Tiere waren nur noch 53 % der Pins lysefrei, 38 % der Pins hatten leichte Lysen im Bereich der Eingangs- oder Ausgangskortex und 9 % der Pins mittelschwere Lysen entlang der Eingangskortex (siehe Abb. 18). Lysen entlang des gesamten Schraubenkanals traten in dieser Gruppe nicht auf.

In der Gruppe der 9-Wochen-Tiere waren dagegen 63 % der Pins lysefrei, 28 % der Pins wiesen Lysen im Eingangs- oder Ausgangskortex auf, 3 % der Pins hatten mittelschwere Lysen entlang der Eingangskortex und 6 % der Pins zeigten sogar Lysen entlang des gesamten Pintrakts (siehe Abb. 18).

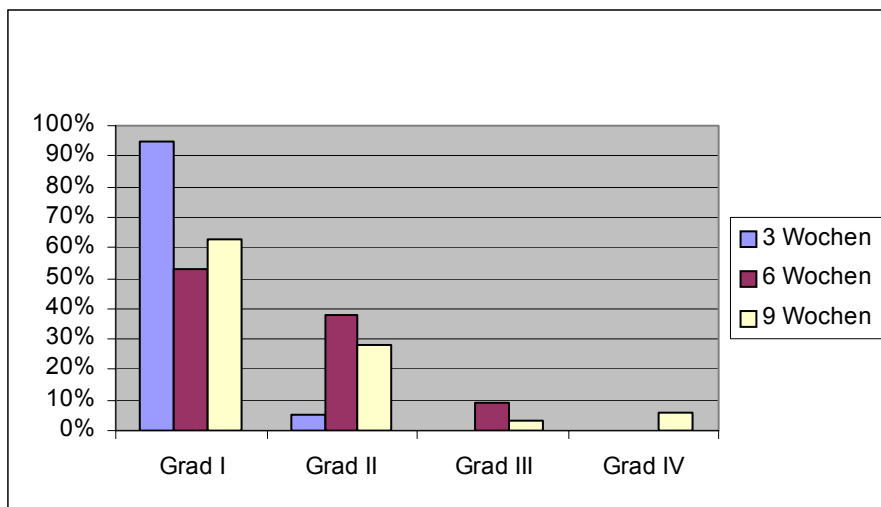


Abb. 18: Darstellung der relativen Häufigkeit der radiologisch erfassten Osteolysen mit einem Score nach Kay et al. (1998)

Es war eine Häufung der Osteolysen in der Gruppe der 6-Wochen-Tiere zu beobachten (47 % der Pins mit Lysen). Dagegen waren die schwersten Lysen (2 Pins von 32 Pins) in der Gruppe der 9-Wochen-Tiere zu finden.

Die Lage der einzelnen Schanzschrauben im Fixateur hatte keinen Einfluss auf die Osteolyse-rate.

Die Auswertung der röntgenologischen Analysen zeigte, dass die zwei voneinander unabhängigen Untersucher gleiche Ergebnisse erzielten.

5.4 Mikrobiologie

Insgesamt wurden 104 Präparate von 108 möglichen Pinabstrichen (Verlust von vier Agarplatten eines Tieres während der Aufarbeitung im Labor) ausgewertet.

Wenn die bebrüteten Agarplatten mit weniger als 10^3 KBE eines Erregers besiedelt waren, wurde eine Kontamination des Schraubengewindes bei der Entnahme der Schraube aus dem Knochen angenommen und eine Infektion ausgeschlossen.

In 15 Gewindeabstrichen wurden mehr als 10^3 KBE eines Erregers gefunden. Dabei konnte in diesen Kulturen am häufigsten *Staphylokokkus aureus* (in 13 von 15 besiedelten Präparaten), neben koagulasenegativen *Staphylokokken* (in 1 von 15 besiedelten Präparaten) und *Escherichia coli* (in 1 von 15 besiedelten Präparaten) nachgewiesen werden. Alles in allem entsprach dies einer bakteriellen Besiedlungsrate der Schraubengewinde von 14 %.

Bei einem Dreiwochentier trat eine Besiedelung einer Schanzschraube auf (Schaf 29: Pin 2). Während bei einem Schaf der Sechswochengruppe zwei Pins (Schaf 28: Pin 2, 4) und bei drei Schafen der Sechswochengruppe sogar je drei Pins mit mehr als 10^3 KBE eines Erregers besiedelt waren (Schaf 25: Pin 2 – 4; Schaf 26: Pin 2, 3, 5; Schaf 27: Pin 2, 4, 5). In der Gruppe der Neunwochentiere waren in einem Schaf ein Pin (Schaf 3: Pin 3) und in einem anderen zwei Pins (Schaf 5: Pin 3, 4) mit mehr als 10^3 KBE eines Erregers besiedelt. Im histologischen Grading wurden von diesen Präparaten zwei mit Grad I, neun Präparate mit Grad II, eines mit Grad III und drei Präparate mit Grad IV beurteilt.

5.5 Histomorphometrie

Die statistische Analyse der histomorphometrischen Daten ergab keine durch die Untersucher hervorgerufenen Unterschiede der Ergebnisse, weshalb die aus den Daten beider Prüfer gebildeten Mittelwerte ausgewertet wurden.

Der Vergleich aller Parameter bezüglich ihrer Lage zum Bohrkanal zeigte, dass die untersuchten Parameter sowohl am Pinkanaleingang wie auch am Pinkanalausgang ähnliche Werte aufwiesen. Aus diesem Grund wurde auf eine Gegenüberstellung der Bohrkanaleingänge zu den Bohrkanalausgängen verzichtet.

Die periostale Kallusfläche (siehe Abb. 19) war zum 6-Wochen-Zeitpunkt am größten (6 Wo. vs. 3 Wo.: $p < 0,003$; 6 Wo. vs. 9 Wo.: $p < 0,00002$). Die Kallusfläche zum 3-Wochen-Zeitpunkt war tendenziell größer als zum 9-Wochen-Zeitpunkt.

Der periostale mineralisierte Kallus (siehe Abb. 19) hatte ebenfalls zum 6-Wochen-Zeitpunkt das größte Ausmaß erreicht (6 Wo. vs. 3 Wo.: $p < 0,001$; 6 Wo. vs. 9 Wo.: $p < 0,00001$).

Die Dichte des periostalen Kallus (siehe Abb. 20) stieg mit zunehmender Verweildauer des Implantats im Knochen an (9 Wo. vs. 3 Wo.: $p < 0,000001$; 9 Wo. vs. 6 Wo.: $p < 0,00012$). (Eine Kallusdichte von 100 % entspricht einer vollständig mit mineralisiertem Knochengewebe ausgefüllten Fläche).

Die endostale Kallusfläche (siehe Abb. 21) war zum 6-Wochen-Zeitpunkt am größten (6 Wo. vs. 3 Wo.: $p < 0,012$), ebenso die endostale mineralisierte Kallusfläche (6 Wo. vs. 3 Wo.: $p < 0,03$).

Die endostale Kallusdichte (Abb. 22) war zum 3-Wochen-Zeitpunkt am höchsten und sank deutlich bis zum 6-Wochenzeitpunkt (3 Wo. vs. 6 Wo.: $p < 0,003$; 3 Wo. vs. 9 Wo.: $p < 0,003$). Zum 6-Wochenzeitpunkt und zum 9-Wochenzeitpunkt änderte sich die endostale Kallusdichte jedoch kaum.

Die histomorphometrische Analyse zeigte, dass periostaler und endostaler Kallus sich einander in ihrer Wachstumsdynamik entsprachen und die größten Kallusflächen jeweils zum 6-Wochen-Zeitpunkt zu beobachten waren (siehe Abb. 23). Die periostale Kallusfläche war zum 6-Wochen-Zeitpunkt größer als die endostale Kallusfläche, während die endostalen Kallusflächen zum 3-Wochen-Zeitpunkt sowie zum 9-Wochen-Zeitpunkt größer als ihr periostales Pendant zum selben Zeitpunkt waren.

Während der periostale Kallus einen Dichteanstieg mit zunehmender Verweildauer des Implantats im Knochen aufzeigte, nahm die Dichte des endostalen Kallus ab (siehe Abb. 24). Zum 3-Wochenzeitpunkt war die Dichte des endostalen Kallus höher als die Dichte des periostalen Kallus. Der periostale Kallus erreichte zum 9-Wochenzeitpunkt höhere Werte als der endostale Kallus.

Die kortikale Dichte an der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche (siehe Abb. 25) nahm mit zunehmender Liegedauer der Schrauben im Knochen ab (3 Wo. vs. 9 Wo.: $p < 0,0041$). Die kortikale Dichte zum 3-, 6-, und 9-Wochen-Zeitpunkt bezieht sich jeweils auf die präoperative kortikale Dichte. Als Wert der präoperativen kortikalen Dichte (100 %) wurde im jeweiligen Präparat die Kortikalisdichte einer kreisförmigen Kortikalisfläche gemessen, welche den größtmöglichen Abstand zur Knochen-Schrauben-Kontaktfläche aufwies.

In einer Gegenüberstellung der kortikalen Dichte und der periostalen Kallusdichte (siehe Abb. 26) war ersichtlich, dass die kortikale Dichte zum 3-Wochenzeitpunkt größer als die periostale Kallusdichte war. Die periostale Kallusdichte, die mit zunehmender Verweildauer der Schanzschraube im Knochen anstieg, war jedoch zum 9-Wochenzeitpunkt höher als die kortikale Dichte zum 3-Wochenzeitpunkt, welche über die Zeit abfiel.

Die Gegenüberstellung von kortikaler Dichte und endostaler Kallusdichte (siehe Abb. 27) zeigt, dass mit zunehmender Verweildauer der Schanzschraube im Knochen die kortikale

Knochendichte sowie die endostalen Kallusdichte abnahmen. Die endostale Kallusdichte und die kortikale Dichte waren zu den untersuchten Zeitpunkten nahezu gleich hoch.

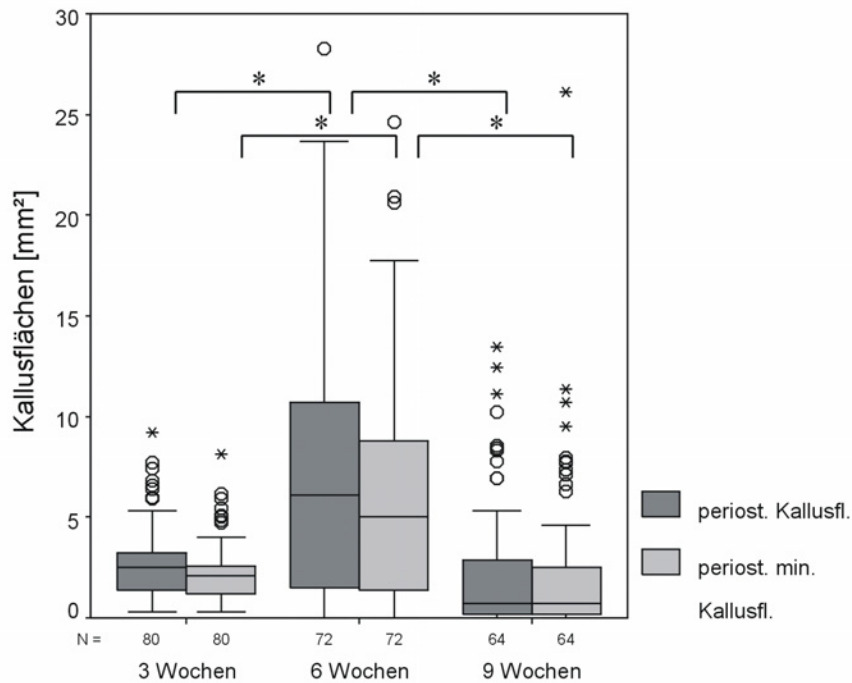


Abb. 19: Gegenüberstellung der periostalen Kallusfläche und der mineralisierten periostalen Kallusfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

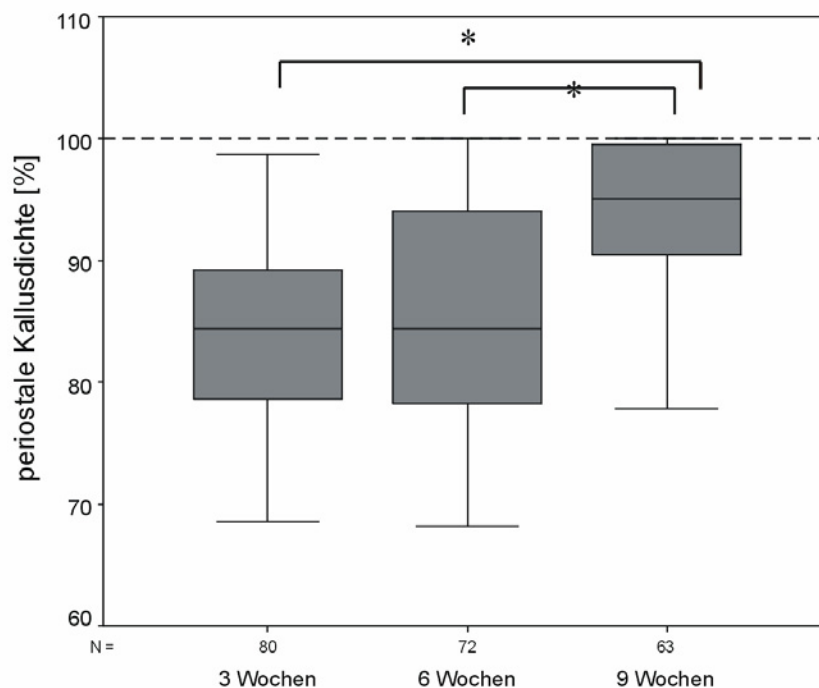


Abb. 20: Periostale Kallusdichte (%) nach einer Verweildauer der Implantate von drei, sechs und neun Wochen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

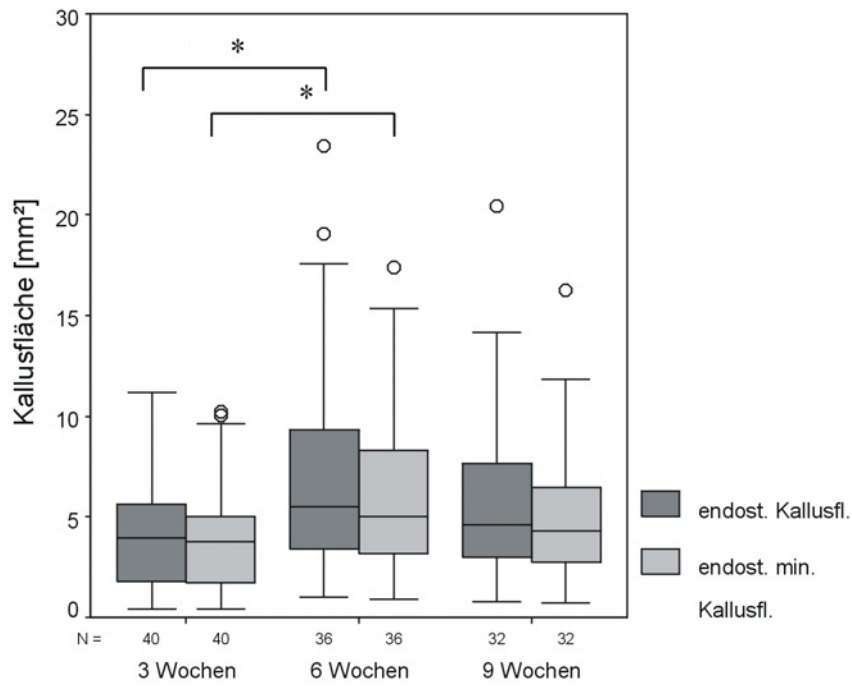


Abb. 21: Gegenüberstellung der endostalen Kallusfläche und der endostalen mineralisierten Kallusfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

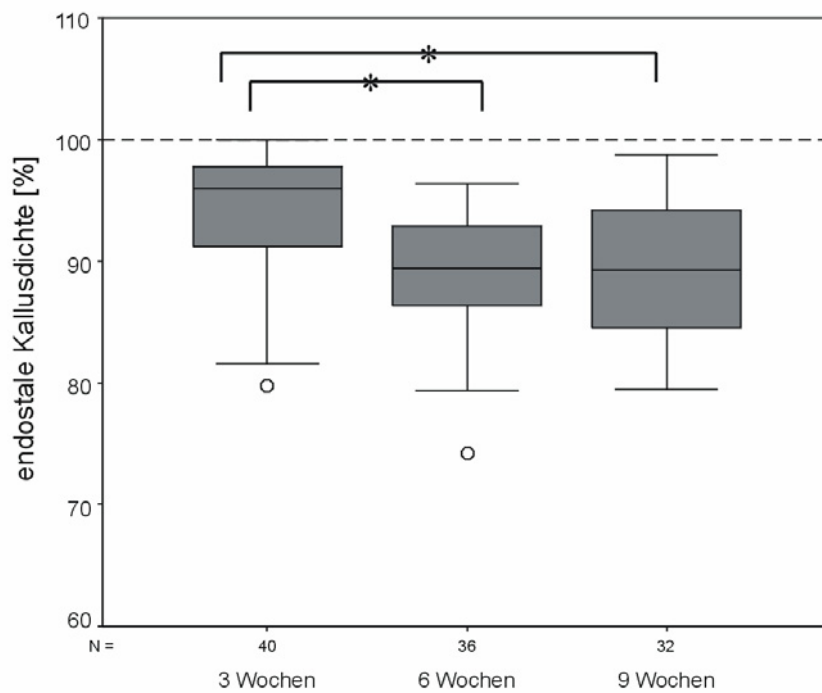


Abb. 22: Endostale Kallusdichte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

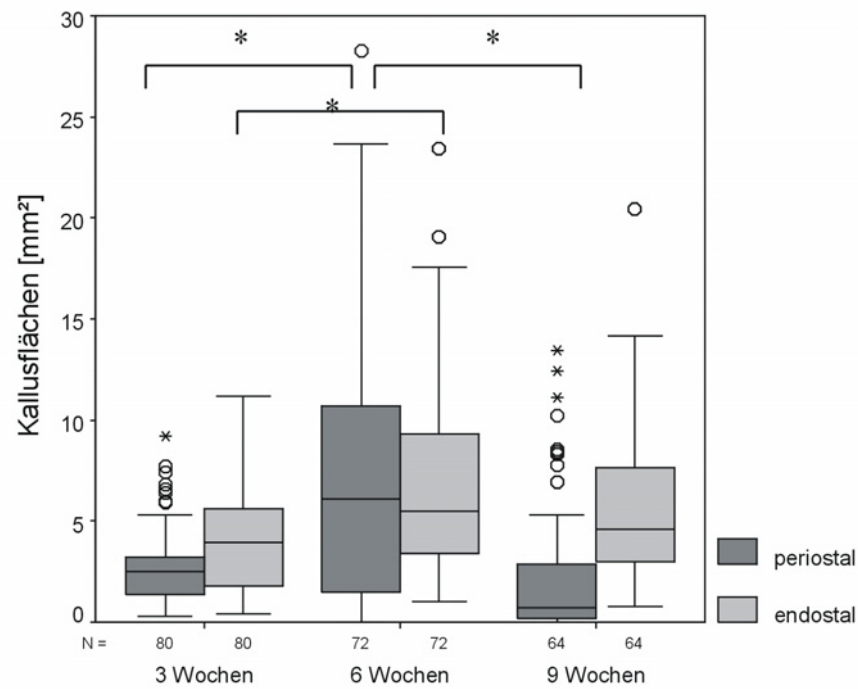


Abb. 23: Vergleich der periostalen und endostalen Kallusfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

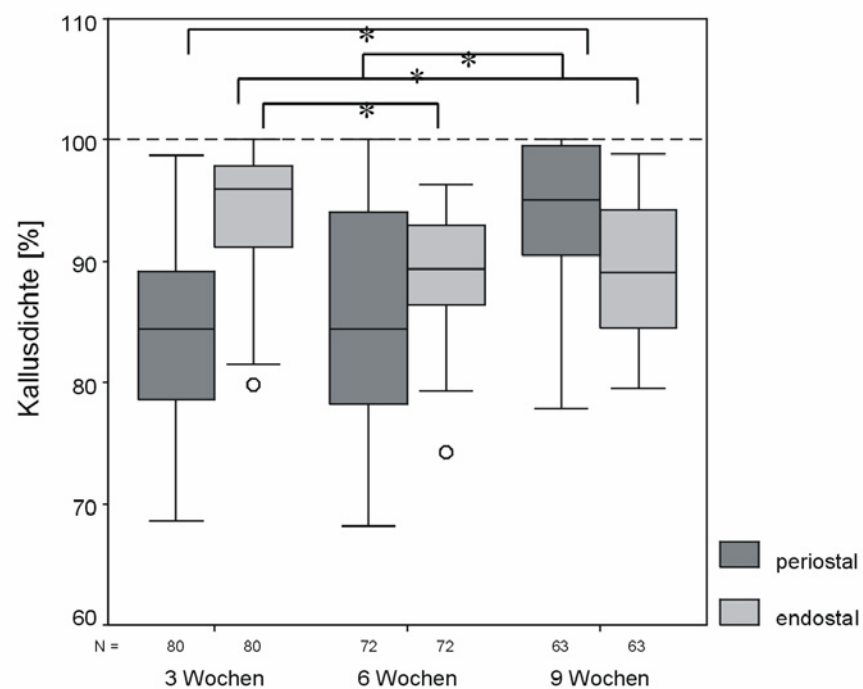


Abb. 24: Vergleich der periostalen und endostalen Kallusdichte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

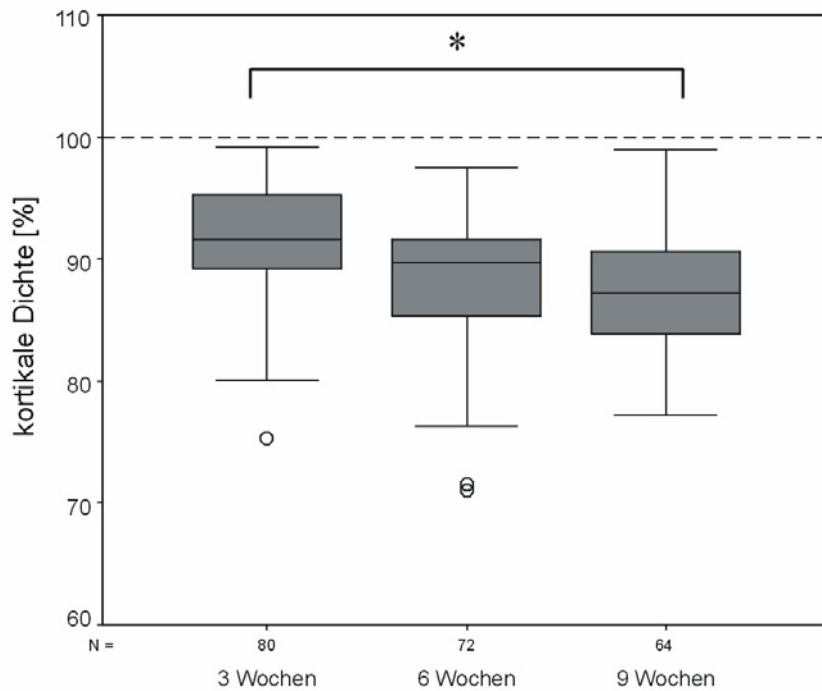


Abb. 25: Kortikale Dichte der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

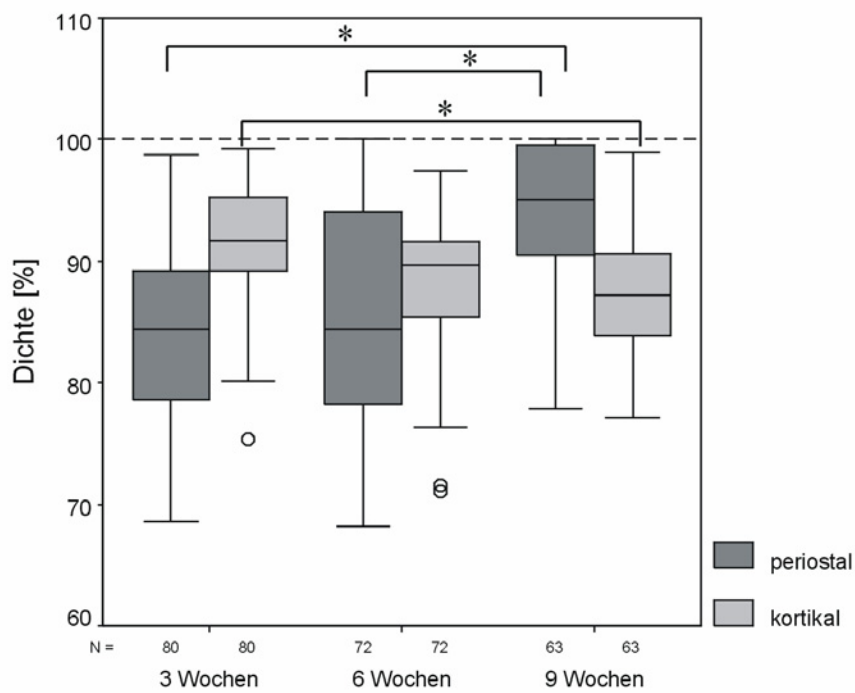


Abb. 26: Vergleich der periostalen Kallusdichte und der kortikalen Dichte der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

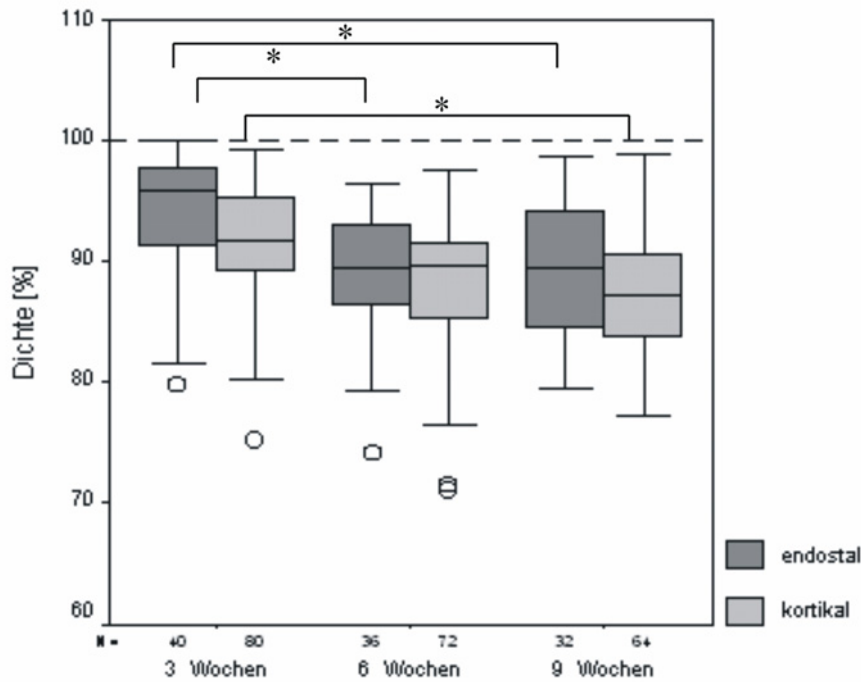


Abb. 27: Vergleich der periostalen Kallusdichte und der endostalen Dichte der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

5.6 Histologisches Grading

Die mit Safranin-Orange / van Kossa gefärbten Knochenschnitte wurden von drei voneinander unabhängigen Untersuchern nach einem modifizierten Histologiescore (Petty et al., 1995) bewertet (Beispiele siehe Abb. 28).

Insgesamt wurden 32 % (29 Pins) der Präparate als reaktionslos (Grad I) beschrieben, 41 % (37 Pins) wiesen eine Auflockerung der Kortikalis bei einem gegebenen knöchernen Kontakt zwischen Kortex und Implantat (Grad II) auf, bei 15 % (13 Pins) befand sich Bindegewebe zwischen Kortex und Implantat (Grad III) und bei 12 % (11 Pins) fielen bestehende Osteolysen (Grad IV) auf.

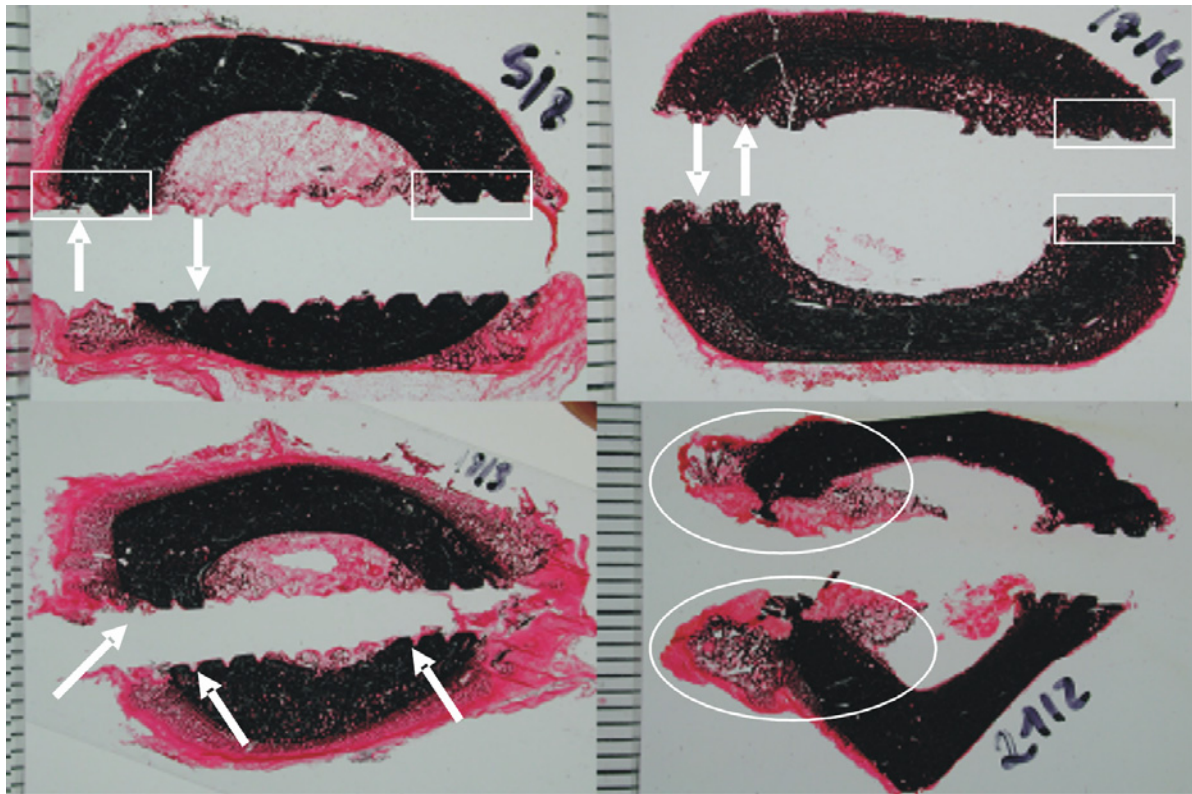


Abb. 28: Beispiele der Zuordnung der histologischen Schnitte entsprechend einem modifizierten Histologiescore nach Petty et al. (1995).

Oben links: Grad I. Es besteht ein knöcherner Kontakt zwischen Kortex und Implantat (Kasten). Die Kortikalis ist nicht aufgelockert (Pfeile).

Oben rechts: Grad II. Es besteht ein knöcherner Kontakt zwischen Kortex und Implantat (Kasten). Die Kortikalis ist aufgelockert (Pfeile).

Unten links: Grad III. Zwischen Kortex und Implantat befindet sich Bindegewebe (Pfeile).

Unten rechts: Grad IV. Es liegt eine große Osteolyse (Kreise) am Schraubenkanaleingang in der Kortikalis und im Kallus vor.

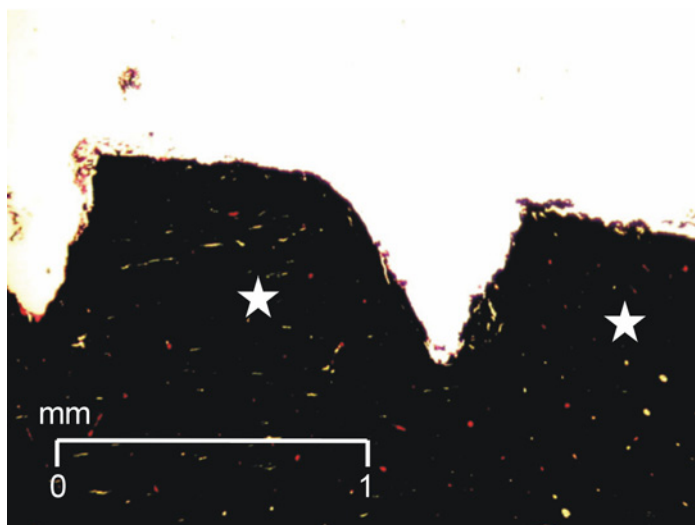


Abb. 29: Gewindezacken in der Kortikalis (Sternchen) ohne Gewebeauflockerung.

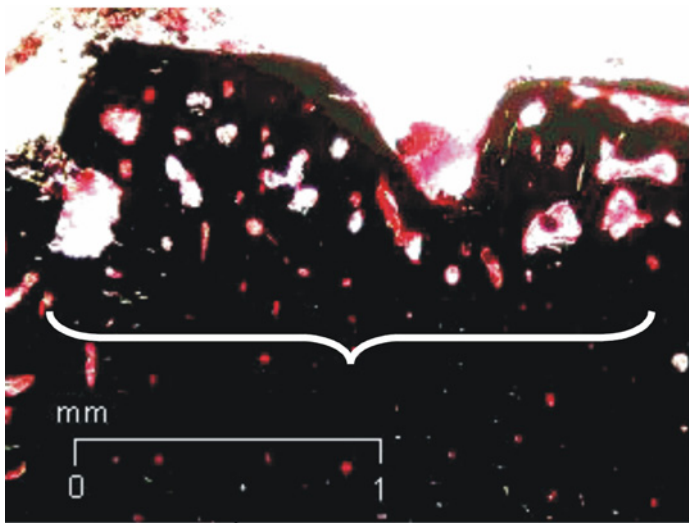


Abb. 30: Gewindezacken in der Kortikalis mit mäßiger Gewebeauflockerung innerhalb der geschweiften Klammer.

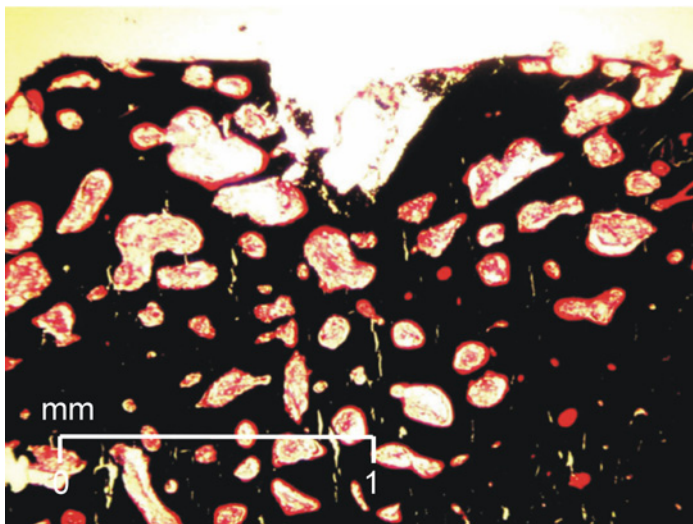


Abb. 31: Gewindezacken in der Kortikalis mit starker Gewebeauflockerung.

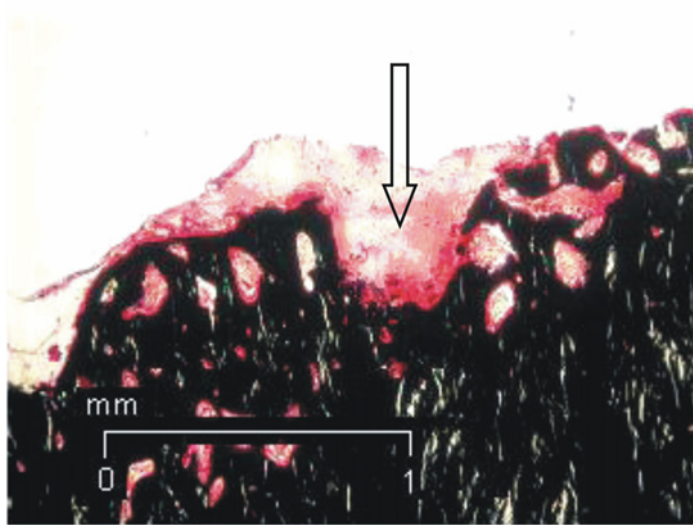


Abb. 32: Das Bindegewebe (Pfeil) in den Gewebebezacken führt zu einem verringerten Kontakt zwischen Implantat und Knochen.

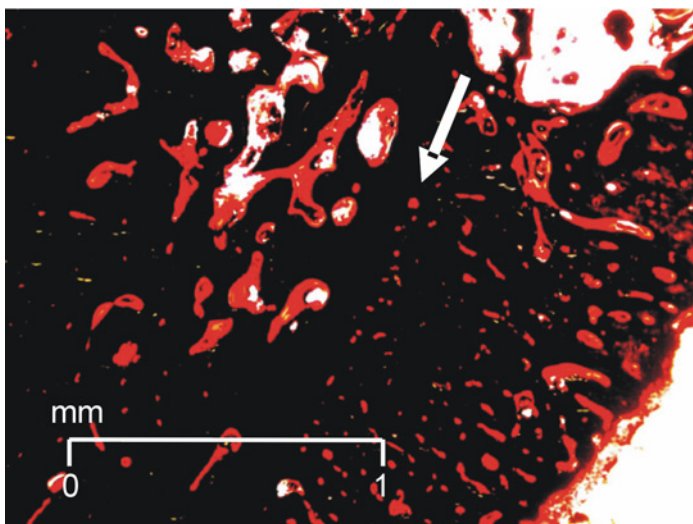


Abb. 33: Grenze (Pfeil) zwischen Kortikalis (links im Bild) und periostalem Kallus (rechts im Bild).

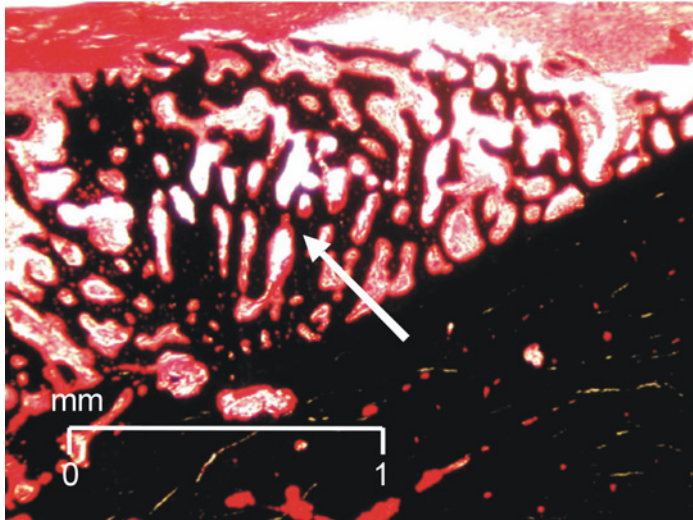


Abb. 34: An die Kortikalis (rechts im Bild) grenzender periostaler Kallus (Pfeil).

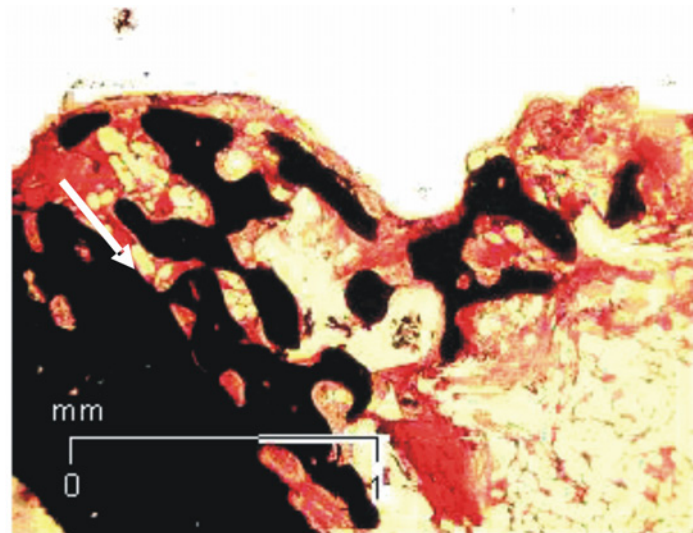


Abb. 35: Übergang (Pfeil) zwischen Kortikalis (links im Bild) und endostalem Kallus (rechts im Bild). Geringe endostale Kallusbildung.

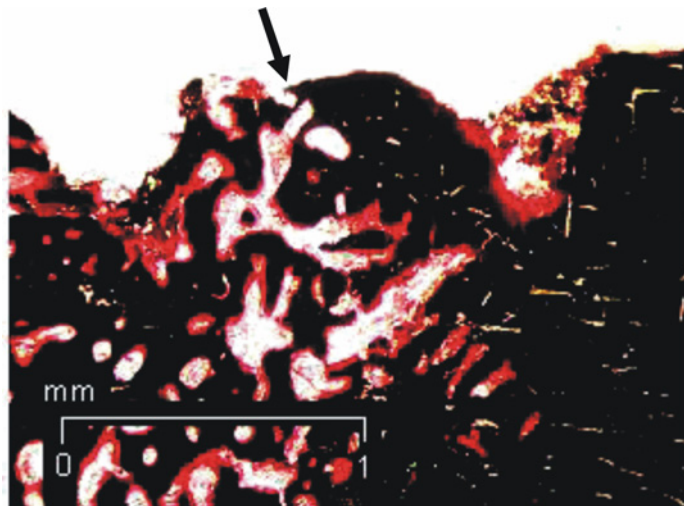


Abb. 36: Übergang (Pfeil) zwischen Kortikalis (rechts im Bild) und periostalem Kallus (links im Bild). Starke periostale Kallusbildung.

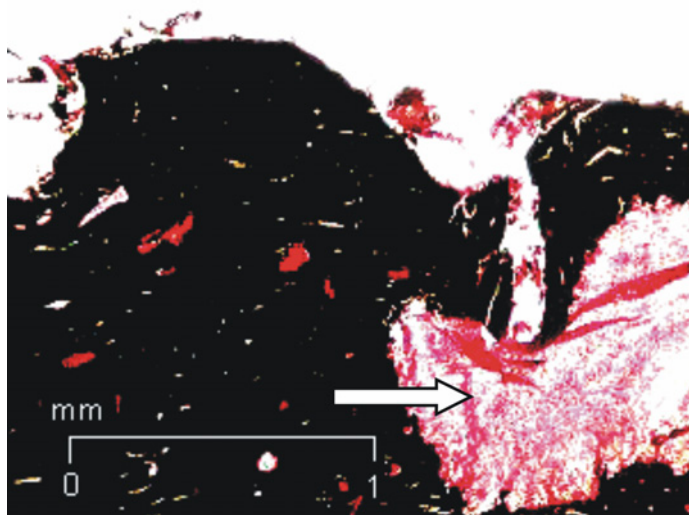


Abb. 37: Osteolyse (Pfeil) in der Kortikalis.

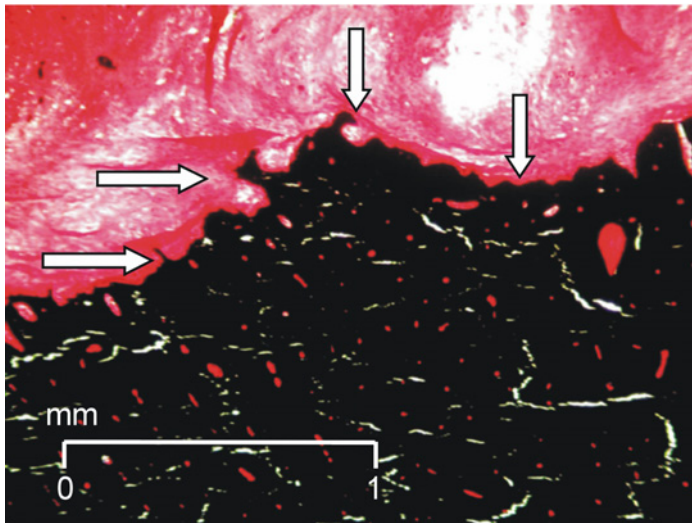


Abb. 38: Resorptionslakunen (Pfeile) einer Osteolyse in der Kortikalis, hervorgerufen durch Osteoklasten.

In der Gruppe der 3-Wochentiere wurden 72 % der Knochenschnitte dem Grad I zugeordnet. In 14 % der Fälle wurde ein Grad II, in 10 % ein Grad III und in 3 % ein Grad IV befundet (siehe Abb. 39).

Die Gruppe der 6-Wochentiere fiel durch eine deutlich geringere Anzahl der als Grad I eingeordneten Präparate (12 %) auf. Ein Großteil der Knochenschnitte wurde als Grad II (58 %) beurteilt, 12 % mit einem Grad III erfasst und 18 % sogar als Grad IV beurteilt (siehe Abb. 39).

Die Hälfte der Gewebeschnitte der 9-Wochentiere waren Grad II – Präparate. 21 % erfüllten die Kriterien des III. Grades, während Grad I und IV mit der gleichen Häufigkeit (14 %) auftraten (siehe Abb. 39).

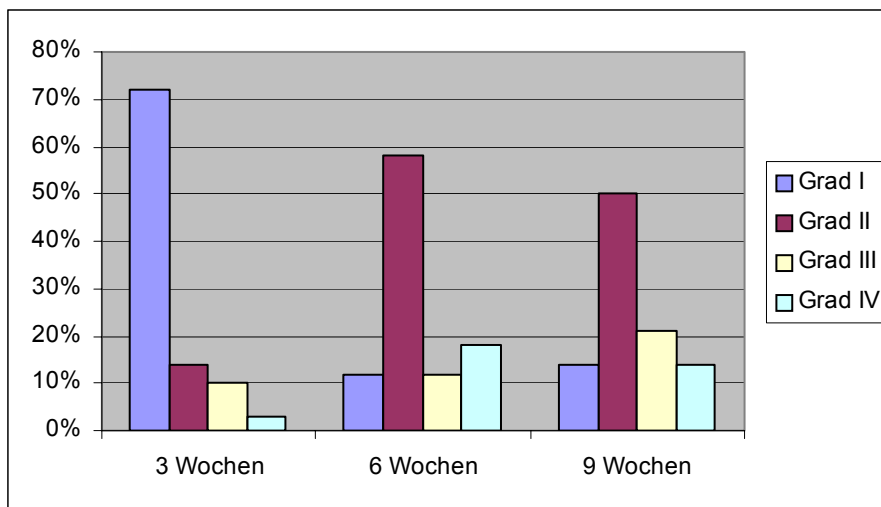


Abb. 39: Relative Häufigkeit der Gradingstufen nach einem Score von Petty et al. (1995) zu verschiedenen Zeitpunkten.

Im histologischen Grading zeigte die Gruppe der 3-Wochentiere ein besseres Score-Ergebnis im Vergleich zu den späteren Zeitpunkten (3Wo vs. 6 Wo: $p < 0,001$; 3 Wo vs. 9 Wo: $p < 0,004$).

Durch die unterschiedliche Position der Schanzschrauben im Fixateur und damit im Knochen ergaben sich jedoch keine Unterschiede.

5.7 Histochemie

Die Anzahl der Osteoklasten (OK), die sich entsprechend der Enzymaktivität der Sauren Phosphatase anfärben ließen (siehe Abb. 41 bis Abb. 43), wurde in den Zacken von 85 Knochenschnitten ausgezählt. Dabei erfolgte die Zählung im Kallus (endostaler und periostaler Kallus zusammen) und in der Kortikalis getrennt voneinander.

Im neugebildeten Kallus war die höchste Anzahl der Osteoklasten pro Zacke ($16,7 \pm 14,8$ OK / Zacke) in der Gruppe der 3-Wochentiere zu beobachten (siehe Abb. 40). Mit zunehmender Liegedauer der Schrauben im Knochen nahm die Osteoklastenanzahl aber ab (3 Wo. vs. 6 Wo.: $p = 0,31$; 3 Wo. vs. 9 Wo.: $p = 0,04$; 6 Wo. vs. 9 Wo.: $p = 0,07$). Während in der 6-Wochengruppe noch durchschnittlich $5,1 \pm 4,3$ OK / Zacke gefunden wurden, waren es in der 9-Wochengruppe nur noch $2,7 \pm 2,2$ OK / Zacke.

Die kortikale Osteoklastenaktivität unterlag einer geringeren Aktivitätsänderung über die Zeit (3 Wo. vs. 6 Wo.: $p = 0,51$; 3 Wo. vs. 9 Wo.: $p = 0,82$; 6 Wo. vs. 9 Wo.: $p = 0,52$). Zum Dreiwochenzeitpunkt wurden lediglich $7,1 \pm 5,3$ OK / Zacke gezählt. Deren Anzahl stieg und

betrug $9,1 \pm 8,4$ OK / Zacke nach 6 Wochen. Zum Neunwochenzeitpunkt ($7,5 \pm 5,0$ OK / Zacke) war die Osteoklastenaktivität wiederum auf ein Niveau vergleichbar zum Dreiwochenzeitpunkt gefallen.

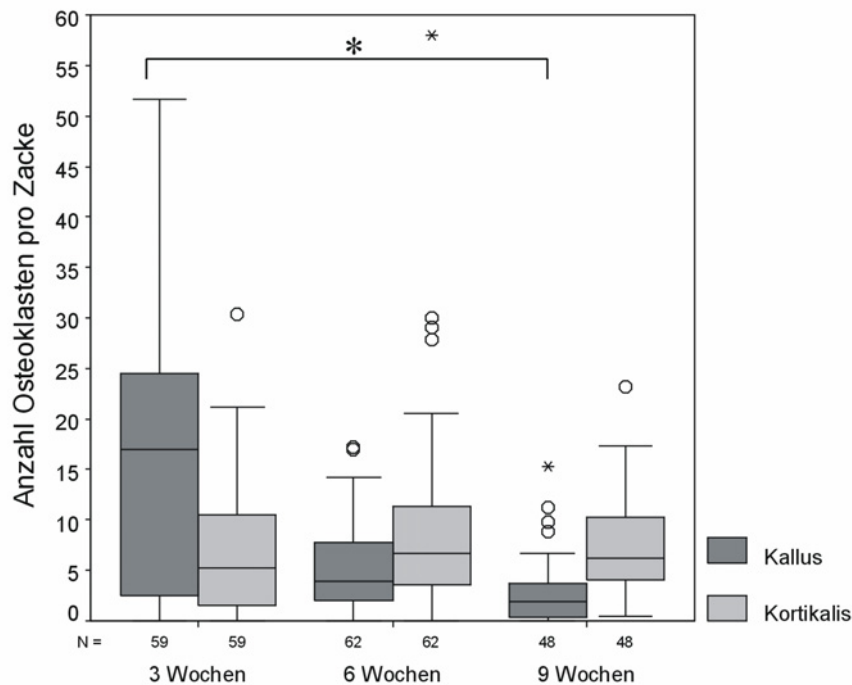


Abb. 40: Gegenüberstellung der absoluten Häufigkeit der Anzahl Osteoklasten pro Gewindezacke im Kallus und in der Kortikalis.

Es wurde kein Unterschied der Osteoklastenaktivität in Abhängigkeit von der Position der einzelnen Schanzschraube im Fixateur gefunden (distale Schraubenkanäle vs. proximale Schraubenkanäle: $p = 0,82$; frakturnahe Schraubenkanäle vs. frakturferne Schraubenkanäle $p = 0,9$).

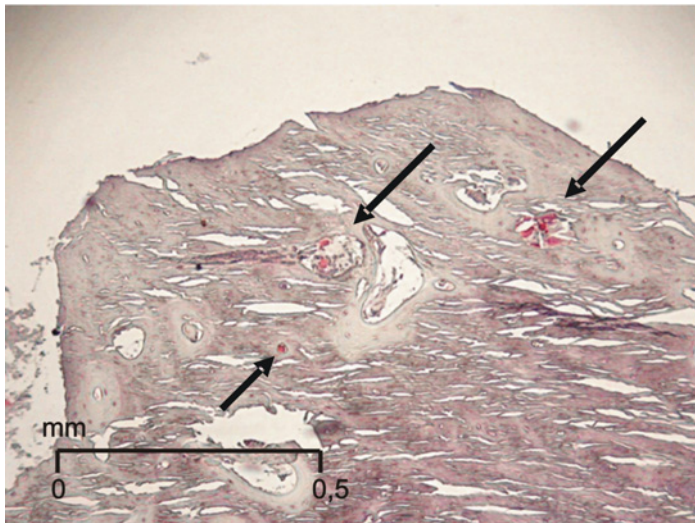


Abb. 41: Osteoklasten (Darstellung durch eine histochemische Anfärbung von intrazellulärer Saurer Phosphatase) innerhalb einer Gewindezacke in der Kortikalis.

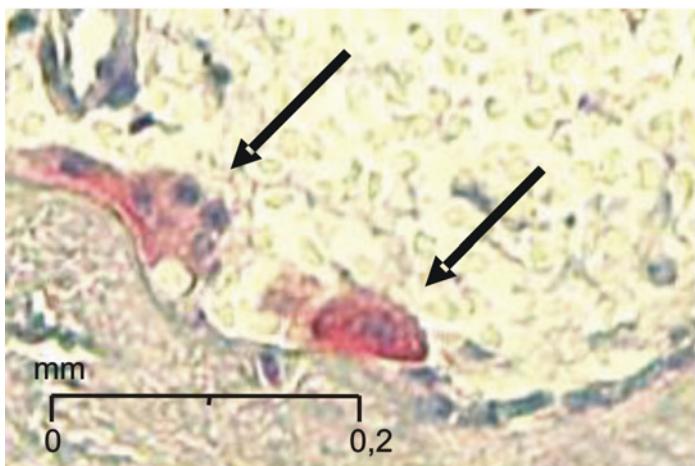


Abb. 42: Zwei einzelne mehrkernige Osteoklasten in einer Howshipschen Lakune.

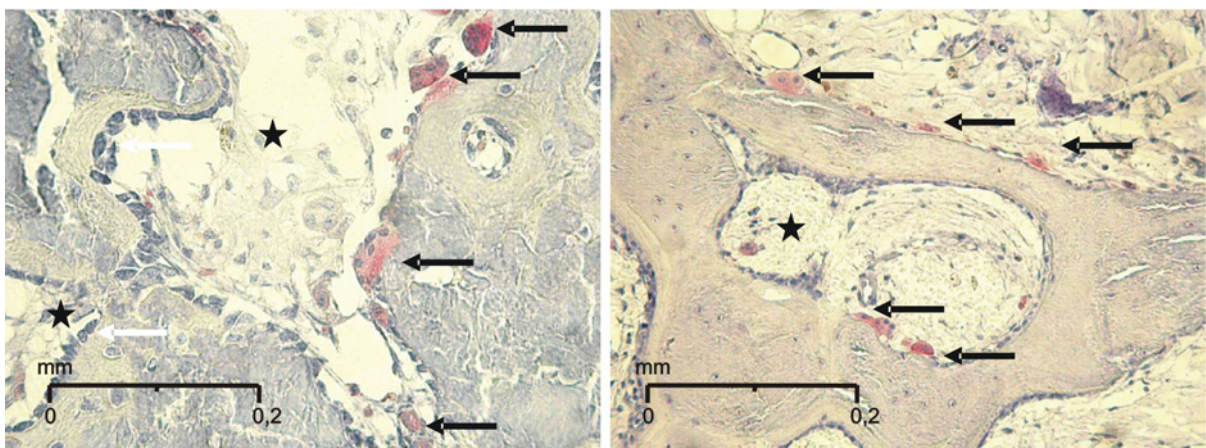


Abb. 43: Resorptionslakunen (Sternchen) im endostalen Kallus mit Osteoklasten (schwarzer Pfeil) und Osteoblasten (weißer Pfeil).

5.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Pinpflegescore

Im Rahmen der täglichen Pinpflege wurden drei leichte Entzündungserscheinungen festgestellt.

Eine leichte Entzündung wurde am zehnten postoperativen Tag eines Dreiwochentieres (Schaf 19) um den Pin 2 diagnostiziert, während zwei weitere leichte Entzündungen 37 Tage postoperativ an Pin 2 und Pin 3 eines Sechswochentieres (Schaf 26) beobachtet wurden.

In allen 27 Schafen wurden keine Pinlockerungen festgestellt.

Drehmomente

Die Ausdrehmomente waren zum 9-Wochenzeitpunkt tendenziell höher ($p = 0,23$) als zum 3-Wochenzeitpunkt (3 Wo: $53,4 \% \pm 27,1 \%$; 6 Wo: $61,8 \% \pm 20,7 \%$; 9 Wo: $84 \% \pm 44,9 \%$ des Eindrehmomentes).

Radiologie

Nahezu drei Viertel (72 %) der Pinkanäle zeigten keine radiologisch sichtbaren Osteolysen zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes. Bei 22 % der Schraubenkanäle konnten jedoch Lysen im Eingangs- oder Ausgangskortex, bei 4 % mittelschwere Lysen im Eingangskortex und bei 2 % sogar Lysen entlang des gesamten Pintrakts gesehen werden. Während in der Dreiwochengruppe das die Schrauben umgebende Knochengewebe fast lysefrei war (95 % des Schrauben umgebenden Knochengewebes zeigte keine radiologisch sichtbaren Lysen), wurde die höchste Lyserate (47 %) in der Sechswochengruppe gesehen. In der Gruppe der 9-Wochen-Tiere (37 % Lysen) waren dagegen die schwersten osteolytischen Prozesse (2 Pins von 32 Pins) radiologisch zu finden.

Mikrobiologie

Die bakterielle Besiedlungsrate ($> 10^3$ KBE eines Erregers) betrug 14 %. In diesen Kulturen wurde am häufigsten Staphylokokkus aureus (13 von 15 besiedelten Präparaten), neben koagulasenegativen Staphylokokken und Escherichia coli (je eines von 15 besiedelten Präparaten) nachgewiesen.

Histomorphometrie

Die histomorphometrische Analyse zeigte, dass periostaler und endostaler Kallus sich einander in ihrer Wachstumsdynamik entsprachen und die größten Kallusflächen jeweils zum 6-Wochen-Zeitpunkt zu beobachten waren.

Die periostale Kallusfläche war zum 6-Wochen-Zeitpunkt größer als die endostale Kallusfläche, wohingegen die endostalen Kallusflächen zum 3-Wochen-Zeitpunkt sowie zum 9-Wochen-Zeitpunkt größer waren.

Während der periostale Kallus einen Dichteanstieg mit zunehmender Verweildauer aufzeigte, nahm die endostale Kallusdichte ab.

Zum 3-Wochenzeitpunkt war die endostale Kallusdichte höher als die periostale Kallusdichte. Die kortikale Dichte an der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche nahm mit zunehmender Verweildauer der Schrauben im Knochen ab.

Histologie

Fast einem Drittel (32 %) der Pins wurde ein Grad I zugeordnet. Bei 41 % wurde Grad II, bei 15 % Grad III und bei 12 % Grad IV bestätigt.

Die Gruppe der 3-Wochentiere (72 % mit Grad I) zeigte im Vergleich zu den späteren Zeitpunkten ein besseres Score-Ergebnis ($p < 0,001$ vs. 6 Wo., $p < 0,004$ vs. 9 Wo.).

In der Dreiwochengruppe befanden sich 86 % Präparate mit einem Grad I oder Grad II, während dieser Anteil in der Sechswochengruppe 70 % und in der Neunwochengruppe lediglich 64 % betrug.

Histochemie

Im Kallus war die höchste Anzahl der Osteoklasten ($16,7 \pm 14,8$ OK / Zacke) in der Gruppe der 3-Wochentiere zu beobachten. Dabei nahm die Anzahl der Osteoklasten im Kallus mit zunehmender Liegedauer der Schrauben im Knochen ab (3 Wo. vs. 9 Wo.: $p = 0,04$).

Die kortikale Osteoklastenaktivität wies eine geringere Aktivitätsänderung über die Zeit auf. Sie war zum 6-Wochenzeitpunkt ($7,1 \pm 5,3$ OK / Zacke) am höchsten. Die Aktivität war hingegen zum 3- und 9-Wochenzeitpunkt annähernd gleich groß. Die aufgeführten Unterschiede der Osteoklastenanzahl in der kortikalen Schrauben-Knochen-Kontaktfläche waren nicht signifikant.

6 DISKUSSION

Um die Effektivität des externen Fixateurs als Osteosynthesystem zur Behandlung von Frakturen zu verbessern, konzentriert sich die Forschung auf zwei Ansatzpunkte, die Entwicklung eines Fixateurs mit optimaler Steifigkeit (Kowalski, et al., 1996; Prat, et al., 1994), welcher eine schnelle Ausheilung und solide osseäre Regeneration anregt, und die Erforschung eines optimalen Fixateurdesigns (Augat, et al., 2003; Krischak, et al., 2002).

Die Schrauben-Knochen-Kontaktfläche bildet die Grundlage der Stabilität und damit der Funktionalität des externen Fixateursystems. Da an dieser Kontaktfläche die größten Kräfte bei Belastung auftreten, wird diese als kritischster Punkt des Osteosynthesystems angesehen (Briggs and Chao, 1982; Chao, et al., 1982). Demzufolge bestimmt die Qualität des Schrauben-Knochen-Kontaktes die Funktionalität des externen Fixateurs und den Erfolg der Therapie (Claes, et al., 2000; Masse, et al., 2000; Orienti, et al., 1999).

Um das Festigkeitsverhalten der Knochen-Schrauben-Kontaktfläche günstig beeinflussen zu können, müssen daher die Faktoren bekannt sein, die die Verbindung zwischen Knochen und Schanzschraube optimieren und das Lockerungsverhalten minimieren.

Auftretende Schraubenlockerungen begünstigen das Entstehen von Bohrkanalinfektionen, die in Osteomyelitiden resultieren können (Jukema and Hierholzer, 1997; Karnezis, et al., 1999; Pommer, et al., 1998). Eine gute initiale und dauerhafte Integration der Schanzschraube wird angestrebt, um eine komplikationslose Frakturheilung zu ermöglichen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erfassung der biologischen Reaktionen des die Schanzschraube umliegenden Gewebes. Dabei stand die Untersuchung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Frakturheilung im Mittelpunkt.

6.1 Diskussion Material und Methoden

6.1.1 Tiermodell

Um die in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse bestmöglich auf den Menschen übertragen zu können, sollten sich Versuchstier und Mensch bezüglich der untersuchten biologischen Systeme ähneln.

Das für diese Studie ausgewählte Tiermodell Schaf hat sich in der orthopädischen Forschung bereits vielfach bewährt (Clasper, et al., 2001; David, et al., 1994; Moroni, et al., 1997; Orienti, et al., 1999; Schell, et al., 2002). So konnten verschiedene Untersuchungen belegen, dass die biomechanischen und anatomischen Eigenschaften der Tibia von Mensch und Schaf große Ähnlichkeiten aufweisen (Finlay, et al., 1995; Lanyon and Bourn, 1979). Als wichtiger Para-

meter stellte sich in diesen Studien die vergleichbare Kortikalisdicke beider Spezies dar, die beim Bohren des Knochens Einfluss auf die Entstehung erster Knochenschäden aufgrund einer ähnlichen Hitzeentwicklung nimmt (Schmickal, et al., 1999).

Ebenso sind auch die Größenverhältnisse zwischen humaner und oviner Tibia annähernd gleich, wodurch Implantate in der Forschung am Schaf verwendet werden können, die auch in der Klinik ihren Einsatz erfahren (Kaarsemaker, et al., 1997; Partale, et al., 2002). Zudem garantiert dies zusätzlich einen besseren Vergleich und eine gute Übertragung erzielter Ergebnisse vom Schaf auf den Menschen.

Da die Tibia des Schafes ebenso wie die humane Tibia in der Tragachse liegt, werden beim Schaf vergleichsweise hohe Belastungen beobachtet (Lanyon, et al., 1975). Ebenfalls entspricht die Frakturheilungszeit des Schafes mit einer Dauer von sechs bis acht Wochen der des Menschen, wenngleich die des Schafes etwas kürzer als die des Menschen ist.

Bezüglich der Biologie des ovinen und humanen Knochengewebes treten jedoch Unterschiede auf, die in der Osteonentopographie und Lamellenstruktur bestehen (Eitel, et al., 1981). Dennoch konnten Finlay und Mitarbeiter belegen, dass auf den Menschen übertragbare Ergebnisse über die Schrauben-Knochen-Kontaktfläche gewonnen werden können (Finlay, et al., 1995).

Ein weiterer Vorteil des Schafes als Versuchstier beruht darauf, dass die Tiere tolerant gegenüber den Fixationssystemen und Verbänden sind. Ein Belegen, Beknabbern oder Benagen des externen Fixateurs oder der Verbände konnte nicht beobachtet werden. Eine auf diesem Wege auftretende Verunreinigung des Fixateurs und der Operationswunde konnte daher ausgeschlossen werden.

6.1.2 Versuchsaufbau

Die vorliegende Arbeit ist eine Teilstudie eines komplexen Forschungsprojektes zur Biologie der Knochenheilung. Im Rahmen dieser Großstudie wurden zwei monolaterale externe Fixateure mit unterschiedlicher Schersteifigkeit verglichen und der Heilungsverlauf dargestellt. Dabei wurden interfragmentäre Bewegungen sowie Bodenreaktionskräfte zur Beurteilung der Gliedmaßenbelastung gemessen, Blutseren analysiert und der Frakturkallus histologisch aufgearbeitet.

Für diese Studie wurde als zu untersuchendes Osteosynthesystem der unilaterale externe AO-Fixateur ausgewählt, da jener in der Klinik eine vielfache Anwendung erfährt (Schmickal, et al., 1999).

Unabhängig von der Rahmenkonfiguration des Fixateurs, der Steifigkeit des Systems und der Indikationsstellung zur Behandlung, kann das Therapieziel nur bei ausreichender Qualität des

Schrauben-Knochen-Kontaktes erreicht werden (Claes, et al., 2000; Halsey, et al., 1992; Orienti, et al., 1999).

Erste Schäden am Pin-Bone-Interface können aber schon durch eine sorgfältige Implantation der Schanzschrauben im Knochen verhindert werden (Pettine, et al., 1993).

Aus diesem Grund wurden die Schraubenkanäle, wie in der Literatur beschrieben und empfohlen (Biliouris, et al., 1989; Matthews, et al., 1984), unter ständigem Spülen mit Natriumchlorid vorgebohrt und die Pins unter radialer Vorspannung manuell in den Knochen eingedreht.

Das Vorbohren der Schraubenkanäle bei gleichzeitigem Spülen mindert thermale Schäden, die zur Ausbildung einer fibrösen Gewebeschicht zwischen Implantat und Knochen führen und einer optimalen Verankerung der Schraube im Knochen entgegenwirken (Moroni, et al., 1997).

Eine Verbesserung des Knochen-Implantat-Kontakts und ein Vermeiden von Mikrobewegungen der Pins wird durch die radiale Vorspannung erreicht. Diese kann durch das Einbringen einer Schraube mit einem bestimmten Übermaß zum Bohrkanal erzeugt werden. So empfehlen Chao und Kollegen (1988) sowie Biliouris und Mitarbeiter ein Übermaß von weniger als 0,4 mm einer 5- mm- dicken Schanzschraube zum Pinkanal, da die Autoren oberhalb dieses Levels signifikante Strukturschäden und plastische Verformungen beobachtet haben (Biliouris, et al., 1989). Darüber hinaus steigt bei zu geringem Vorbohren (sprich zu hoher radialer Vorspannung) das Risiko von Strukturversagen.

Das in der vorliegenden Studie angewendete Missverhältnis betrug dagegen 0,5 mm und überschritt dadurch den kritischen Grenzwert einer radialen Vorspannung um 0,1 mm. Aufgrund der relativ hohen Vorspannung sind folglich strukturelle Integritätsstörungen am Pin-Bone-Interface zu erwarten. Dementsprechend konnten diese Schrauben-Knochen-Kontaktflächen nicht das theoretisch mögliche Maximum ihrer Stabilität erreichen.

Um die Entwicklung der osseären Schraubenintegration beurteilen zu können, wurden drei unterschiedliche Verweilzeiten der Implantate (3, 6, 9 Wochen) gewählt, an denen biomechanische Eigenschaften der Schraubenknochenverbindung gemessen, mikrobiologische Schraubengewindeabstriche gewonnen und histologische Proben entnommen wurden. Zusätzlich wurden die wöchentlichen Röntgenaufnahmen mit den Ergebnissen der Pinpflege verglichen, um einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Heilungs- und Infektionsgeschehen darzustellen.

Zwischen den drei Tiergruppen mit ihren verschiedenen Standzeiten lagen jeweils Intervalle von drei Wochen, an denen die Entwicklung der Kallusheilung verdeutlicht werden sollte. So

wurde zum 3-Wochen-Zeitpunkt bindegewebiger Kallus, zum 6-Wochenzeitpunkt knöcherner Kallus und zum 9-Wochen-Zeitpunkt eine vollständige Durchbauung des Osteotomiespaltes erwartet.

Eine Studie mit so umfangreichen Messungen zur Stabilität der Schanzschraube im Knochen im zeitlichen Verlauf ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Einzig David und Kollegen (1994) untersuchten in ihrer Studie die Festigkeit der Schraubenknochenverbindung zu zwei verschiedenen Zeiträumen (4. und 6. Monat postoperativ).

Eine Messung von Eindreh- und Ausdrehmoment im lebenden Organismus bei einer derartig großen Fallzahl ist jedoch einmalig.

6.1.3 Pinpflege

Die Meinungen über den Erfolg der Pinpflege divergieren in der Literatur. Brereton (1998) beschrieb, dass Pinpflege keinen oder nur einen geringen Effekt auf das Infektionsrisiko hat, während andererseits der Erfolg von Pinpflege bestätigt wird (Krempen, et al., 1979; Voos, et al., 1999; Ward, 1998).

Techniken zur Minimierung von Pintraktinfektionen sind zahlreich beschrieben, allerdings existiert kein Konsens, wie die Inzidenz schwerer Infektionen herabzusetzen sei. Die meisten Pinpflegetechniken beinhalten die mechanische Traktierung der Haut mit Schwämmen, das Entfernen von trockenen Exsudaten und Krusten sowie die lokale Anwendung von Hydrogenperoxiden, Betadinen oder lokalen Antibiotika (Brereton, 1998; Ward, 1998). Diese Behandlung verursacht zusätzliche Probleme, da ein Traumatisieren des marginalen Gewebes zu einem Gewebeuntergang führt und die immunologische Abwehr beeinträchtigt wird (Gordon, et al., 2000). Lösungen wie Hydrogenperoxid und Betadine sind zwar bakterizid aber ebenso gewebetoxisch (D'Auria, et al., 1990; Dougherty and Simmons, 1982) und können auch, wie von Kaysinger und Kollegen (1995) beschrieben, systemisch toxisch wirken.

Ein gänzlich anderes Konzept der Schraubenpflege wurde von Gordon und Mitarbeitern angewandt (Gordon, et al., 2000). Bei 54 mit externem tibialen Fixateur versorgten Kindern begann am fünften postoperativen Tag ein mehrmaliges tägliches Abwaschen des Fixateurs bei gleichzeitiger Unterlassung der sonst üblichen Behandlungsmaßnahmen. Diese Therapieform fand großen Anklang bei Eltern und Kindern, da sie in ihrer einfachen und praktischen Durchführung nicht allzu beeinträchtigend im Alltag wirkte und das Abspülen der fixateurtragenden Extremität als kühlend und schmerzlindernd empfunden wurde. Der Erfolg dieses Konzepts bestätigte sich in der niedrigen Infektionsrate von nur 5 %. Es wurde beobachtet, dass zwei bis drei Tage vor ersten auftretenden Infektionszeichen (Erythem, Drainage) die Patienten bereits über Schmerzen am Pin klagten. Daher vertraten Gordon und Mitarbeiter die

Ansicht, dass auftretender Schmerz den frühesten Hinweis auf ein infektiöses Geschehen gibt und die Indikation für eine orale Antibiotikagabe stellt (Gordon, et al., 2000).

Eine geringe Schmerzáußerung durch das Schaf ist für den Menschen schwer zu erkennen. Erst starke Schmerzen führen zu auffällender Schonung der fixateurversorgten Extremität, zu eingeschränktem Trink- und Fressverhalten und zunehmender Apathie der Tiere.

Infolgedessen wurde in dieser Studie eine rigorose tägliche Pinpflege durchgeführt, bei der das schraubenumgebende Gewebe gründlich auf Infektionszeichen untersucht und ein fortschreitender Heilungsverlauf genau beobachtet wurde. Das Beseitigen von aus Wundsekret und Fibrin gebildeten Krusten beugte einer verzögerten Drainage des Schraubenkanals vor und konnte größtenteils ein Entstehen sekundärer Infektionen verhindern, wie die Versuchsergebnisse zeigen.

6.1.4 Ein- und Ausdrehmomente

Die Messung der Ein- und Ausdrehmomente von Schanzschrauben wird als ein objektiveres Verfahren als radiologische Untersuchungen oder klinische Beobachtungen angesehen (Moroni, et al., 1997; Moroni, et al., 1998b). Zur Zeit gilt die Drehmomentmessung als die präziseste Methode in der Beurteilung der Stabilität des Schrauben-Knochen-Kontaktes (Moroni, et al., 1998a; Moroni, et al., 1997; Moroni, et al., 1996; Moroni, et al., 1998b; Pettine, et al., 1993).

Der Wert des Eindrehmomentes ist ein wichtiger Parameter, um die Stärke der Verankerung einer Schraube an ihrer Kontaktfläche im Knochen beurteilen zu können (Orienti, et al., 1999). Wilkenheiser und Mitarbeiter sowie Orienti und Kollegen konnten belegen, dass ein exzessiv hohes Eindrehmoment mit einem thermalen Knochenschaden und sekundärer Nekrose korreliert (Orienti, et al., 1999; Wilkenheiser, et al., 1995).

Ein (zu) geringes Eindrehmoment kann eine frühzeitige Implantationsstabilität nicht garantieren und ist daher auch nicht erwünscht (Orienti, et al., 1999; Wilkenheiser, et al., 1995). Da laut Schwarz und Mitarbeitern pro Zentimeter Anzugsdrehmoment etwa 6 N Vorspannkraft entstehen, kann in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass eine geringe Vorspannkraft besteht und folglich eine geringe präoperative Basisstabilität der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche gegeben ist (Schwarz and Newald, 1981).

Die gemessenen Ausdrehmomente sind in allen bisherigen Studien stets geringer als die korrespondierenden Eindrehmomente (Aro, et al., 1993; Augat, et al., 1995; Caja and Moroni, 1996; Larsson and van der Linden, 1983; Magyar, et al., 1997; Moroni, et al., 1997; Pettine, et al., 1993), was auf eine Verschlechterung des Schrauben-Knochen-Kontaktes über den Heilungsverlauf schließen lässt (Moroni, et al., 2002; Orienti, et al., 1999). So können während

der Schraubenimplantation entstehende osseäre Schädigungen, sich um die Schraube bildendes fibröses Gewebe oder eine hohe Schraubenbelastung Ursachen für die auftretenden Stabilitätsverluste sein (Moroni, et al., 1996).

Verschiedene Autoren haben unterschiedliche Definitionen für Pinlockerungen aufgestellt. Unstrittig ist der Befund der großen Pinlockerung, bei der die Schraube ohne Drehen oder Zerren aus dem Knochen entfernt werden kann (David, et al., 1994; Pettine, et al., 1993). David und Kollegen definieren große Pinlockerungen zusätzlich bei einem Lösemoment kleiner 40 Ncm (David, et al., 1994). Dagegen sehen Moroni und Mitarbeiter Pinlockerungen als gegeben an, sobald das Verhältnis zwischen Ausdrehmoment und Eindrehmoment kleiner oder gleich 1 : 2 ist (Moroni, et al., 2001). Erst bei einem Verhältnis von 1 : 8 (ADM zu EDM) sprechen sie von großen Pinlockerungen. Eine Definition für Pinlockerungen entsprechend derjenigen von Moroni und Mitarbeiter (s. o.) scheint sinnvoll, da die Eindrehmomente der Schrauben in die Beurteilung miteinbezogen werden.

Studien von Orienti und Kollegen haben gezeigt, dass *In-vitro*-Modelle das Verhalten von Schrauben in der externen Fixation nicht realistisch simulieren können, weil Drehmomentmessungen extrem unterschiedlich in vitalem und toten Knochen sind (Orienti, et al., 1999). Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten der Drehmomentmessung wurden *in vivo* erhoben und sind dementsprechend als realistisch anzusehen. Die intraoperative Eindrehmomentmessung fand im lebenden Schaf statt. Die Messung des Ausdrehmomentes erfolgte dagegen 15 bis 30 Minuten postmortal. Da jedoch die Ischämiezeit knöchernen Gewebes diesen Zeitraum umfasst, ist die Bezeichnung einer *In-vivo*-Messung gerechtfertigt. Es ist aber auch fraglich, ob eine Ischämiezeit dieser Größenordnung Auswirkung auf die Messung des Lösemomentes hat, da dieses stärker von der osseären Integration als der momentanen Durchblutung abhängig ist.

Aufgrund der Beschädigung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche bei einem Herausdrehen der Schraube zur Messung des Lösemomentes ist ein Einsatz des Verfahrens im klinischen Alltag zur Beurteilung der Stabilität des Schrauben-Knochen-Kontaktes nicht möglich (Dickens, et al., 1994).

6.1.5 Mikrobiologie

Die Analyse der mikrobiologischen Verhältnisse im Bohrkanaal bzw. auf der Gewindeoberfläche der im Knochen sitzenden Schraubenanteile setzt ein steriles und sorgfältiges Arbeiten bei der Probenentnahme voraus, da eine Kontamination während dieser die Ergebnisse verfälscht. Als eine optimale Probengewinnung ist die Methode von Clasper und Kollegen anzusehen, bei der unter sterilen Bedingungen ein zweiter Bohrkanaal in die Kortex, nahe zum primären

Schraubenkanal, gebohrt und eine Probe aspiriert wird (Clasper, et al., 1999). Bei diesem Verfahren kann die Kontaminationsrate sehr gering gehalten werden.

Da im Rahmen einer Großstudie zum Frakturkallus eine biomechanische Testung der Tibia erfolgte, wurde in dieser Studie die Probenentnahme nach Clasper ausgeschlossen, um eine zusätzliche Stabilitätsverringerng des Unterschenkelknochens zu verhindern.

Partale und Mitarbeiter nahmen nach sorgfältiger Explantation der Schraube und Gewinnung von Gewindeabstrichen anschließend Hautabstriche, um die Besiedelungsrate der Schanzschrauben in einen Zusammenhang mit der Hautflora stellen zu können (Partale, et al., 2002). Auch dieser zusätzliche Analyseschritt wurde in der vorliegenden Studie nicht vollzogen, da die Kontaminierungsrate auf die Anzahl der KBE eines Erregers ($< 10^3$ KBE) und die Anzahl der verschiedenen Erreger (mehr als ein unterschiedlicher Erreger sprach für eine Kontamination) zurückgeführt wurde.

6.1.6 Entnahme der Bohrkanäle

Die Grundlage authentischer Ergebnisse ist eine sorgfältige Entnahme und Präparation der zu untersuchenden Pinkanäle.

Nur die histologische Dünnschlifftechnik erhält die Schrauben-Knochen-Kontaktfläche (Donath, 1987). Im Rahmen dieser wird der Schraubenkanal mit dem liegenden Implantat im Knochenblock entnommen und aufgearbeitet. Dadurch bietet sich die Möglichkeit der Untersuchung einer durch Entnahme aus dem Knochen ungestörten Schrauben-Knochen-Kontaktfläche.

Aufgrund der vorausgehenden biomechanischen und mikrobiologischen Untersuchungen konnte keine Entnahme der Schraubenkanäle mit liegendem Implantat als Einheit erfolgen. Beim Herausdrehen der Schrauben aus dem Knochen erfolgt ein partielles Ablösen mesenchymaler Zwischenschichten, wodurch es so zur Schädigung der Knochen-Implantat-Kontaktfläche kommt. Durch die dabei auftretenden mechanischen Kräfte wird ebenfalls eine Veränderung der Knochenstruktur angenommen (Dickens, et al., 1994).

6.1.7 Histologisches Grading

Der von Petty und Mitarbeitern entworfene Score wurde modifiziert (Petty, et al., 1985). Der Grund dafür war, dass auf eine Auswertung des Vorhandenseins von Leukozyten verzichtet wurde. Das vierstufige Grading gab durch die Zusammenfassung mehrerer Parameter einen charakteristischen Überblick der vorliegenden Situation wieder, es war einfach anzuwenden und konnte reproduziert werden. Für ein zuverlässiges und eindeutig definiertes Grading sprach die Übereinstimmung der Beurteiler in ihren Ergebnissen.

6.1.8 Histochemie

Die Darstellung von Osteoklasten beruht auf der Anfärbbarkeit des intrazellulären aktiven Enzyms „Alkalische Phosphatase“. Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Methode ist das Vorhandensein strukturell ungeschädigten Enzyms (Hermanns, 1987).

Während der Polymerisation des verwendeten Einbettungsmedium PMMA können hohe Temperaturen entstehen, die zur Denaturierung der Eiweißstruktur der Alkalischen Phosphatase führen. Um einer Hitzeentwicklung entgegenzuwirken, wurden daher die eingebetteten Proben zur Polymerisation in Eis gestellt.

Zur Überprüfung der strukturellen Integrität der Eiweiße wurden entkalkte und in Paraffin eingebettete Knochenschnitte mit PMMA-Schnitten verglichen. Da die Anzahl der angefärbten Osteoklasten übereinstimmte, konnte die Möglichkeit der Denaturierung ausgeschlossen werden.

Das manuelle Zählen angefärbter Osteoklasten erwies sich als schwierig, da die unterschiedliche Aktivität der Alkalischen Phosphatase zu einer unterschiedlichen Intensität der Signale führte. So waren schwach positive Zellen teilweise schwer zu erkennen, da eine Überlagerung von Gewebeschichten sich hier nachteilig auswirkte. Aus diesem Grund ist es möglich, dass bei der Osteoklastenzählung nicht alle vorhandenen Osteoklasten erfasst wurden, weshalb die Ergebnisse der Osteoklastenzählung sehr kritisch betrachtet werden sollten.

6.1.9 Histomorphometrie

Das computergestützte Verfahren zur quantitativen Beurteilung von Flächen und Flächeninhalten wird in der Forschung und Klinik zur Auswertung histologischer Schnitte häufig genutzt (Aro, et al., 1990; David, et al., 1994; Moroni, et al., 1997).

Die Reproduzierbarkeit bietet Vorteile, ebenso die einfache Bedienung. Dadurch ist eine Auswertung mittels unterschiedlich histologisch geschulter Personen möglich. Denkbare Fehlerquellen dieses vergleichenden Verfahrens treten aber auf, sobald subjektive Entscheidungen, wie bei der manuellen Eingrenzung knöcherner Strukturen (z. B. Definition der Grenze zwischen Markraum und Kortikalis), getroffen werden müssen. Das Segmentieren kann Abweichungen der Ergebnisse voneinander bedingen, da einzelnen Farbwerten subjektiv entsprechende osseäre Komponenten zugeordnet werden, wodurch sich grundlegende Unterschiede ergeben können.

Die bei der Aufarbeitung der Knochenproben entstandenen Artefakte (Risse, Überfärbungen) wurden manuell korrigiert und nachbearbeitet, wodurch größere Fehlerquellen behoben werden konnten.

Da das Sägen der Bohrkanäle nicht immer zentral erfolgen konnte, wurde eine entsprechend angepasste ROI für die kortikalen Messungen, mit Hilfe einer eigens aufgestellten Formel in Abhängigkeit des Bohrkanaldurchmessers, gewählt.

Verschiedene Arbeitsgruppen veröffentlichten ihre Untersuchungen, nutzten aber andere Computerprogramme an unterschiedlichen Strukturen (Aro, et al., 1990; David, et al., 1994; Moroni, et al., 1997). Deshalb ist ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie nicht möglich.

6.2 Diskussion Ergebnisse

6.2.1 Stabilität, mechanisch bestätigt

In der Drehmomentmessung existieren keine konkreten Angaben über die optimale Höhe des Eindrehmomentes zur Erzielung einer primär stabilen Schrauben-Knochen-Kontaktfläche. Das ist dahingehend erstaunlich, da die technischen Möglichkeiten zur Erzeugung eines bestimmten Eindrehmomentes in der Anwendung eines elektronischen Drehmomentschlüssels mit integriertem Drehmomentmesser gegeben sind (Claes and Hutzschenreuter, 1974).

Die gemessenen Ein- und Ausdrehmomente dieser Studie konnten die Aussage von Pettine und Kollegen nicht bestätigen (Pettine, et al., 1993). Sie stellten in Untersuchungen fest, dass in Schrauben mit einem Anzugsmoment kleiner als 68 Ncm in 69 % der Fälle Pinlockerungen auftraten, wohingegen nur 9 % der Schrauben höheren Eindrehmomentes (≥ 68 Ncm) einen verminderten Halt in der Kortikalis aufwiesen.

Eine allgemeine Definition über die Höhe eines Drehmomentes charakteristisch für eine Pinlockerung wurde noch nicht aufgestellt. Das Befunden erheblich großer Pinlockerungen, bei denen die Schraube ohne Drehen oder Zerren aus dem Knochen entfernt werden kann, ist jedoch unstrittig (David, et al., 1994; Pettine, et al., 1993). Die unterschiedliche Auslegung des Begriffes „gelockerte Schraube“ führt deshalb zu großen Abweichungen in der Betrachtung von Schraubenlockerungsraten.

Eine Definition, die die individuellen Gegebenheiten eines Lebewesens (Knochendichte, Kortikalisdicke) berücksichtigt, wird bereits von Moroni und Mitarbeitern vorgeschlagen (Moroni, et al., 2001). Sie sehen Pinlockerungen als gegeben an, sobald das Verhältnis zwischen Ausdrehmoment und Eindrehmoment kleiner oder gleich 1 : 2 ist, und sprechen bei einem Verhältnis von 1 : 8 von großen Pinlockerungen. Laut dieser Definition sind 60 % der Schrauben des vorgestellten Projektes gut im Knochen verankert, während 28 % locker und 12 % extrem locker sind. Zum 3-Wochen-Zeitpunkt beträgt die Lockerungsrate demzufolge

44 % (31 % locker; 13 % sehr locker), zum 6-Wochen-Zeitpunkt 47 % (44 % locker; 3 % sehr locker) und zum 9-Wochen-Zeitpunkt lediglich 28 % (7 % locker; 21 % sehr locker).

David und Kollegen definieren große Pinlockerungen mittels eines absoluten Wertes des Lösemomentes von weniger als 40 Ncm (David, et al., 1994). Auf die vorgestellte Studie angewendet, beträgt die Lockerungsrate nun insgesamt 17 %. Dementsprechend sind zum 3-Wochen-Zeitpunkt 15 % der Pins, zum 6-Wochen-Zeitpunkt 19 % und zum 9-Wochen-Zeitpunkt 9 % gelockert.

Das Fehlen einer einheitlichen Definition zum Status der im Knochen gelockerten Schraube erschwert die Gegenüberstellung verschiedener Forschungsergebnisse. Es konnte gezeigt werden, dass unter Anwendung zweier verschiedener Definitionen einer gelockerten Schraube die relative Häufigkeit von Pinlockerungen stark variieren kann. So ist die Lockerungsrate innerhalb dieser Studie entsprechend der Definition von Moroni und Mitarbeitern (Moroni, et al., 2001) mehr als doppelt so hoch gegenüber der nach David und Kollegen (David, et al., 1992) bestimmten Lockerungsrate. Ein direkter Vergleich der Studienergebnisse mit denen von Moroni und David bezüglich der Lösemomente konnte nicht stattfinden, da die Messungen zu gänzlich unterschiedlichen Zeiten stattfanden.

Orienti und Kollegen zeigten, dass *In-vitro*-Modelle das Verhalten von Schrauben in der externen Fixation nicht realistisch simulieren können (Orienti, et al., 1999). Da Drehmomentmessungen in vitalem und toten Knochen extrem unterschiedlich sind, hat ein Vergleich dieser miteinander nur eine geringe Aussagekraft. Daher sollten für Aussagen bezüglich des Einheilungsverhalten von Schrauben und ihrer Stabilität im Knochen stets Studien mit vitalem Knochengewebe durchgeführt werden.

Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass die gemessenen Ausdrehmomente stets geringer als die korrespondierenden Eindrehmomente sind (Aro, et al., 1993; Augat, et al., 1995; Caja and Moroni, 1996; Larsson and van der Linden, 1983; Magyar, et al., 1997; Moroni, et al., 1997; Pettine, et al., 1993), was auf eine Verschlechterung des Schrauben-Knochen-Kontaktes über den Heilungsverlauf zurückzuführen ist (Moroni, et al., 2002; Orienti, et al., 1999). Eine mögliche Ursache dafür ist der Knochenabbau unter den Druckzonen der Schraubengewinde (Perren, 1979; Uhthoff and Germain, 1977). So steigt mit zunehmender Verschlechterung der Verankerung der Schraube im Knochen auch die Lockerungsrate der Schrauben (Karnezis, et al., 1999; Orienti, et al., 1999).

Clasper und Mitarbeiter zeigten, dass das Ausdrehmoment zwei Wochen postoperativ nur noch 80 % des Eindrehmomentes betrug (Clasper, et al., 2001). Dabei konnten klinische Zeichen einer Lockerung nicht ausgemacht werden. Ihrer Ansicht nach könnte ein „etwas erhöh-

tes“ Eindrehmoment während der ersten postoperativen Wochen die osseäre Integration erheblich verbessern.

Moroni und Mitarbeiter konnten bei Messungen an Schafen vier Monate und zwölf Monate postoperativ keine Unterschiede in den Ausdrehmomenten finden (Moroni, et al., 1996). Die Autoren gehen davon aus, dass eine knöcherne Reaktion auf die Schraube nach vier Monaten längst abgeschlossen ist. Diese Überlegung entspricht den Ergebnissen Schatzkers und Kollegen, die belegen konnten, dass in unbelasteten Schrauben sechs Wochen postoperativ die Haltekraft im Knochen maximal ist und danach abnimmt (Schatzker, et al., 1975c).

In der vorliegenden Untersuchung stieg die Höhe des Ausdrehmomentes mit zunehmender Verweildauer der Schrauben im Knochen an. Nach einem initialen Abfall des Ausdrehmomentes, drei Wochen postoperativ betrug das Ausdrehmoment nur noch $53,4 \% \pm 27,1 \%$ der Höhe des Eindrehmomentes, nahm der Wert des Ausdrehmomentes zu. Nach sechs Wochen wurden $61,8 \% \pm 20,7 \%$ und nach drei weiteren Wochen (Neunwochenzeitpunkt) sogar $84 \% \pm 44,9 \%$ des Eindrehmomentes erreicht. Diese Ergebnisse widersprechen somit denen Schatzkers, da das Ausdrehmoment nach sechs Wochen anstieg und nicht, wie von Schatzker beschrieben, abnahm.

Die gemessenen Ausdrehmomente waren, wie in der Literatur beschrieben (s. o.), zum Dreiwochen- sowie zum Sechswochenzeitpunkt geringer als die korrespondierenden Eindrehmomente. In drei Viertel der neun Wochen postoperativ gemessenen Drehmomente waren die Ausdrehmomente geringer als die Eindrehmomente. Bei einem Viertel der Neunwochentiere waren die gemessenen Ausdrehmomente hingegen höher als die Eindrehmomente. In der Gruppe der Dreiwochentiere waren 5 % und bei den Sechswochentieren 8 % der Ausdrehmomente höher als die Eindrehmomente. Diese Werte sprechen für eine außerordentlich gute Osseointegration der Schrauben. Dies ist möglicherweise auf das Vorbohren, die radiale Vorspannung und die gründliche Pinpflege zurückzuführen.

David und Kollegen machen darauf aufmerksam, dass eine Lockerung auch unter radial vorgespannten Knochenschrauben erwartet werden muss, da die radiale Vorlast die Biegebeanspruchung der Knochenschrauben nur mindern, nicht aber vollständig aufheben kann (David, et al., 1994).

Im Gegensatz dazu berichten Hyldahl und Mitarbeiter über eine Überlegenheit radial vorgespannter Knochenschrauben innerhalb eines relativ kurzen Beobachtungszeitraumes von fünf Wochen (Hyldahl, et al., 1991). Jedoch wurden in dem von ihnen durchgeführten Experiment die Wechselbiegebeanspruchungen des externen Fixateurs reduziert, indem keine Fraktur oder Osteotomie gesetzt wurde.

Es wird vielfach diskutiert, ob die Stabilität eines Schrauben-Knochen-Kontaktes in einem Zusammenhang mit der Position der Schraube im Fixateur steht (s. S. 27). Während Pommer und Mitarbeiter ein positionsabhängiges Stabilitätsverhalten beschrieben haben (Pommer, et al., 1998), deuten die Ergebnisse von Pettine und Mitarbeitern sowie David und Kollegen auf ein positionsunabhängiges Stabilitätsverhalten (David, et al., 1994; Pettine, et al., 1993). Die in diesem Projekt untersuchten Schrauben-Knochen-Kontaktflächen zeigten ebenfalls ein positionsunabhängiges Stabilitätsverhalten.

Ein Ansatz zur Verbesserung der osseären Integration der Schanzschrauben im Knochen ist die Beschichtung dieser mit biodegradierbaren Materialien. Partale und Kollegen konnten zeigen, dass eine Knochenresorption um Poly (D, L-Lactid) beschichtete Schanzschrauben in geringerem Maße auftrat als um unbeschichtete Schanzschrauben, wodurch die osseäre Integration verbessert wurde (Partale et al., 2002).

6.2.2 Stabilität, histologisch bestätigt

Die histomorphometrische Analyse zeigte, dass die Stabilität eines Schrauben-Knochen-Kontaktes durch ein Zusammenspiel von endostalem Kallus, periostalem Kallus und der Kortikalis bestimmt wird.

Zum Dreiwochenzeitpunkt wurde die Stabilität wesentlich durch die Kortikalis und den endostalen Kallus beeinflusst. Die Dichte und Fläche des endostalen Kallus waren zu diesem Zeitpunkt höher als die des periostalen Kallus. Zudem war die endostale Kallusdichte höher als die kortikale Knochendichte.

Je länger die Schraube im Knochen lag, desto größer war die Bedeutung des periostalen Kallus für deren Verankerung anzusehen. Während der periostale Kallus mit anhaltender Verweildauer der Schraube im Knochen einen Dichteanstieg aufwies, nahm die endostale Kallusdichte ab, die zum Sechswochenzeitpunkt dennoch höher als die periostale Kallusdichte lag. Die periostale Kallusfläche war jedoch zu diesem Zeitpunkt größer als die endostale Kallusfläche.

Eine zusätzliche Stabilisierung des Schrauben-Knochen-Kontaktes ist besonders zum Sechswochenzeitpunkt durch ein Zusammenspiel von endostalem und periostalem Kallus zu erklären. Die Stabilität wurde aber auch weiterhin durch die Kortikalis mitbedingt.

Die periostale Kallusdichte stieg auch noch sechs Wochen postoperativ verstärkt an, wohingegen die kortikale Dichte an der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche weiter abnahm. Zum Neunwochenzeitpunkt war die periostale Kallusdichte sogar höher als die kortikale Knochendichte drei Wochen postoperativ.

Anhand dieser erhobenen Daten ist ersichtlich, dass die stabile Verankerung einer Schraube im Knochen nicht allein auf der kortikalen Knochenstruktur beruhen kann, da es trotz Abnahme der Kortikalisdicke zu einer zunehmenden Stabilisierung kam. Der Einfluss des kortikalen die Schraube umgebenden Gewebes sollte aber nicht unterschätzt werden, da die kortikale Kontaktfläche zum Schraubengewinde größer als die endostal und periostal angrenzenden Schraubenflächen war. Die Bedeutung der Integrität der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche wurde von Partale und Kollegen (Partale et al., 2002) beschrieben und kann mit dieser Studie bestätigt werden.

In der Dreiwochengruppe war in 86 % der Präparate ein sehr guter Kontakt zwischen Kortex und Implantat gegeben, der sich jedoch mit längerer Implantatliegezeit verschlechterte. So war in der Sechswochengruppe nur noch bei 70 % und in der Neunwochengruppe lediglich bei 64 % ein guter knöcherner Kontakt vorhanden. Bindegewebe zwischen Kortex und Implantat führt jedoch zu einer Verringerung der direkt an die Schraube grenzenden Knochenfläche. Dieses fibröse Gewebe gilt bisher als ein Faktor für den Stabilitätsverlust von Schrauben, da es zu einer verringerten Integration der Schraube im Knochen kommt (Karnezis, et al., 1999; Moroni, et al., 1994; Moroni, et al., 1996; Schatzker, et al., 1975a).

Während drei Wochen postoperativ 10 % der Knochenschnitte Bindegewebe zwischen Kortex und Implantat aufwiesen, waren sechs Wochen postoperativ bei 12 % der Kontaktzonen und neun Wochen postoperativ bei 21 % der untersuchten Kontaktflächen Bindegewebe vorhanden. Der hier mit zunehmender Schraubenverweildauer aufgezeigte Anstieg an Bindegewebe zwischen Schraube und Knochen widerspricht einer Stabilitätszunahme der Schrauben, die mittels Drehmomentmessung bewiesen wurde. Möglicherweise kann eine Bindegewebsschicht zwischen Schraube und Knochen doch die Stabilität dieser verbessern.

Im Rahmen von Remodeling und Resorptionsprozessen kam es zu einer Auflockerung der Kortikalis. Eine Abnahme der Kortikalisdicke wurde histomorphometrisch erfasst und konnte histologisch bestätigt werden. Zum Dreiwochenzeitpunkt waren in 38 % der untersuchten Schraubenkanäle Kortikalisauflockerungen zu sehen. Diese nahmen mit längerer Verweildauer der Schrauben im Knochen zu, und blieben auch neun Wochen postoperativ auf Höhe des zum Sechswochenzeitpunkt erreichten Standes. So waren sechs Wochen postoperativ in 88 % der Kortikalis-Schrauben-Kontaktzonen und neun Wochen postoperativ in 86 % dieser Auflockerungen der Kortikalis zu sehen.

Die auch im histologischen Grading erfassten Kortikalisauflockerungen können die biomechanisch nachgewiesene stabile Verankerung der Schrauben nicht erklären. Eine zusätzliche

Stabilisierung muss daher auf weiteren Faktoren (z. B. endostaler und periostaler Kallus, vielleicht auch auf einer bindegewebigen Zwischenschicht) beruhen.

Eine Häufung von histologisch gesicherten Osteolysen (18 %) wurde in der Gruppe der Sechswochentiere gefunden. Während bei den Dreiwochentieren nur eine einzige Osteolyse (Osteolyserate 3 %) auftrat, wurden dagegen in der Neunwochengruppe vermehrt Osteolysen (14 %) verzeichnet.

Die histologisch bestätigten Osteolysen waren in 82 % der Fälle radiologisch sichtbar. Hingegen zeigten jedoch nur 38 % der radiologisch erfassten Knochenauflösungen mikroskopisch erkennbare Osteolysen.

Nahezu Dreiviertel (72 %) der Schraubenkanäle wiesen keine radiologisch sichtbaren Knochenauflösungen zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes auf. Insgesamt war eine Häufung der radiologisch gesehenen Osteolysen in der Gruppe der Sechswochentiere zu beobachten (47 % der Pins mit Lysen), wohingegen die schwersten Lysen (2 Pins von 32 Pins) in der Gruppe der Neunwochentiere (Osteolyserate 37 %) zu finden waren.

Eine Korrelation zwischen mechanisch instabilen Schrauben und radiologisch sichtbaren Lysen am Ein- oder Ausgang des Schraubenkanals sowie mittelschweren Lysen im Eingangsbereich bestand nicht. Möglicherweise ist das auf bindegewebige Zwischenschichten in der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche zurückzuführen. Es ist auch vorstellbar, dass erste Knochenauflockerungen, die zu Stabilitätsverlusten führen, nicht radiologisch erfasst werden können.

Waren aber, wie in 2 % aller Fälle gesehen, Lysen entlang des gesamten Schraubenkanals im Röntgenbild zu finden, betrug das Lösemoment 0 Ncm. Damit besteht lediglich zwischen schwersten radiologisch und histologisch erfassten Osteolysen ein Zusammenhang, welcher in Studien von Pettine und Kollegen sowie Moroni und Mitarbeitern ebenfalls bestätigt wird (Moroni, et al., 1996; Pettine, et al., 1993).

Im Kallus war die höchste Anzahl der Osteoklasten ($16,7 \pm 14,8$ OK / Zacke) in der Gruppe der Dreiwochentiere zu beobachten. Allerdings nahm die Anzahl der Osteoklasten im Kallus mit zunehmender Liegedauer der Schrauben im Knochen ab. Da bei der Osteoklastenzählung endostaler und periostaler Kallus zusammengefasst wurde, ist ein Differenzieren zwischen endostalen und periostalen Osteoklasten nicht möglich. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine sinkende Osteoklastenzahl zu einer erhöhten Knochengewebsdichte führt, da osseäres Gewe-

be weniger stark abgebaut wird (Aro, et al., 1990). Daher kann durch den geringeren Abbau von Knochengewebe die Zunahme der periostalen Kallusdichte erklärt werden.

Die kortikale Osteoklastenaktivität wies eine geringere Aktivitätsänderung über die Zeit auf. Sie war zum Sechswochenzeitpunkt ($7,1 \pm 5,3$ OK / Zacke) am höchsten. Zum Drei- und Neunwochenzeitpunkt war die Aktivität annähernd gleich groß. Daraus ist ersichtlich, dass im kortikalen Gewebe der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche osteoklastäre Umbauten in geringerem Maße als im Kallus stattfanden. Die Änderung der Osteoklastenanzahl entspricht den Änderungen der Kortikalisdichte, was auf einen Zusammenhang zwischen Osteoklastenanzahl und Knochendichte deutet. Eine zunehmende Anzahl aktiver Osteoklasten führt, wie schon von Teitelbaum beschrieben wurde (Teitelbaum, 2000), zu einer verringerten Knochendichte. Bei einer Diskussion der Osteoklastenwirkung auf die Knochendichte sollten aber auch die Osteoblasten, die die Gegenspieler der Osteoklasten sind und knöchernes Gewebe neu aufbauen, betrachtet werden. Ein Verfahren zum Nachweis von Osteoblasten im Schaf konnte bisher nicht etabliert werden, weshalb eine Gegenüberstellung von Osteoklasten und Osteoblasten nicht möglich ist. Würde die Osteoblastenaktivität gegenüber einer Osteoklastenaktivität überwiegen, könnte der Knochenabbau kompensiert werden und ein Knochenaufbau erfolgen (Kornak, 2003).

Infolge einer Implantation einer Plattenosteosynthese auf das Periost wird der periostale Blutfluss beeinträchtigt, wodurch ein kortikaler Knochenabbau begünstigt wird. Dies führt zu einer Verringerung der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche und demzufolge zu einem Verlust der Stabilität der Schraube im Knochen (Klaue, et al., 2000). Bezüglich der Qualität der Schrauben-Knochen-Verbindung ist unter den gegebenen Bedingungen dieser Studie (eine intensive tägliche Pinpflege) die Schrauben-Knochen-Kontaktfläche im externen Fixateur als qualitativ hochwertiger gegenüber der Schrauben-Knochen-Kontaktfläche in der Plattenosteosynthese anzusehen.

6.2.3 Infektionen

Ein Vergleich der Infektionsraten in der Unfallchirurgie erweist sich als schwierig, da für die Traumatologie keine allgemein akzeptierte Definition eines postoperativen Infektes existiert. Ältere Zusammenstellungen können bezüglich der Operationstechniken nicht mehr aktuell sein. So zeigten Hansis und Mitarbeiter unter Zugrundelegung nahezu jeden Patientenkollektivs, dass fast jede Infektionsrate berechnet werden kann (Hansis, et al., 1997). Sie empfehlen einen postoperativen Infekt erst dann anzunehmen, wenn mindestens ein klinisches Infektzei-

chen neu auftritt, ein positiver Keimnachweis vorliegt und der Zustand behandlungsbedürftig ist.

Die Diagnose einer Infektion sollte nach einer Definition DeJongs und Kollegen stets auf klinischen Zeichen und einem mikrobiologischen Kulturbefund (größer 10^4 KBE eines Erregers pro Schraubenabstrich) beruhen (DeJong, et al., 2001). Damit entspräche die Infektionsrate der vorgestellten Studie lediglich 3 % (3 von 104 Schrauben). Die in der Klinik beobachtete Schraubenkanalinfektionsrate beträgt 2 bis 82 % (Masse, et al., 2000; Pommer, et al., 1998) und liegt damit deutlich höher.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Häufung bakteriell kolonisierter ($> 10^3$ KBE) Gewindeabstriche zum Sechswochenzeitpunkt. Da die Tiere der Sechswochengruppe zeitgleich im Stall standen, ist es möglich, dass sich ein virulenter Stamm des *Staphylokokkus aureus* in dieser Gruppe verbreitet hat und sich dadurch die erhöhte Rate an mikrobiologischen Befunden erklären lässt.

Der Definition DeJongs entsprechend sind diese kolonisierten Gewinde jedoch nicht als Infektionen anzusehen, da stets nur 10^3 KBE eines Erregers gefunden wurden. In der Gruppe der Neunwochentiere traten letztendlich drei, nach DeJong bestimmte Infektionen ($> 10^4$ KBE), auf. Unter Verwendung dieser Infektionsdefinition kann bestätigt werden, dass mit zunehmender Verweildauer einer Schraube im Knochen die Infektionsrate steigt (David, et al., 1992; Grass, 1995; Green, 1983).

In den entnommenen Gewindeabstrichen konnten 13 mal *Staphylokokkus aureus* und je einmal *Staphylokokkus epidermidis* und *Escherichia coli* nachgewiesen werden. Diese Häufigkeitsverteilung wird auch in anderen Studien bestätigt (Bengtson and Knutson, 1991; Grogan, et al., 1986; Maderazo, et al., 1988). Entsprechend den Ergebnissen vorheriger Studien war in Präparaten mit mehr als 10^3 KBE stets nur ein Erreger vorhanden (Gristina and Costerton, 1985; Gristina, et al., 1991).

Bei den in dieser Studie untersuchten Schrauben zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Infektionen und Lockerungen. Teilweise waren Schrauben mit einem Ausdrehmoment von 0 Ncm und einem sterilen Gewindeabstrich zu sehen, während ebenfalls Schrauben vorhanden waren, bei denen das Ausdrehmoment größer als das Eindrehmoment war, unabhängig von der bakteriellen Kolonisation. So gab es auch Schrauben mit größerem Ausdrehmoment als Eindrehmoment, die bakteriell besiedelt waren. Im Gegensatz dazu wird eine Korrelation zwischen Pinlockerungen und Pininfektionen mit virulenten Organismen jedoch mehrfach in der Literatur beschrieben (Mahan, et al., 1991; Printzen, 1996; Schatzker, et al., 1975a; Schatzker, et al., 1975b).

Die in der vorliegenden Studie täglich durchgeführte Pinpflege beugte möglicherweise dem Entstehen schwerer Infektionen vor und erlaubte so die problemlose Drainage der Schraubenkanäle. Da eine bakterielle Kontamination solange kein ernstes Problem ist, wie die Drainage des Schraubenkanals ununterbrochen ist, sollte folglich die Pinpflege zur Förderung des komplikationsarmen Heilungsverlaufes nicht vernachlässigt werden (Clasper, et al., 2001; Lewis, et al., 1993).

Vielleicht waren aber auch die gefundenen bakteriellen Stämme nicht virulent und führten daher zu keiner Schraubenlockerung. Dies würde erklären, weshalb nur in drei von elf (27 %) mit *Staphylokokkus aureus* besiedelten Schrauben das Ausdrehmoment gegenüber dem Eindrehmoment deutlich erniedrigt (16 %, 20 %, 29 %) war.

Da postmortal einmalig die Ausdrehmomente gemessen und mikrobiologischen Abstriche entnommen wurden, kann eine Aussage über den Zusammenhang zwischen Infektion und sich dadurch entwickelnder Pinlockerung bzw. Pinlockerung bedingter Infektion nicht getroffen werden. Um einen möglichen Zusammenhang aufzeigen zu können, müssten deshalb an einer Schraube in vivo zu verschiedenen Zeitpunkte die Ausdrehmomente gemessen und Schraubenkanalabstriche zur mikrobiologischen Analyse genommen werden. Die Messung des Lösemomentes einer Schraube führt allerdings immer zu einer Schädigung des Schrauben-Knochen-Kontaktes (Dickens, et al., 1994). Es ist vorstellbar, dass es infolge einer Manipulation während der Gewinnung von Schraubenkanalmaterial zur mikrobiologischen Analyse ebenfalls zu einer Beeinträchtigung dieser Kontaktfläche kommen kann. Es ist ebenso denkbar, dass durch ein Lösen der Schraube im Rahmen einer zwischenzeitlichen Messung das folgende gemessene Ausdrehmoment verändert sein würde und die Schraube neu einheilen müsste.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass entgegen bisheriger Literaturangaben mit zunehmender Verweildauer einer Schraube im Knochen eine fortschreitende osseäre Verankerung möglich ist.

Die Stabilität der Verankerung einer Schraube im Knochen beruht nicht allein auf der kortikalen Knochenstruktur im Kontakt mit der Schraube. Es kam in dieser Studie trotz Abnahme der Kortikalisdicke zu einer zunehmenden Stabilisierung des Schrauben-Knochen-Kontaktes. Die Osteoklastenaktivität war im Kallus höher als in der Kortikalis und nahm mit zunehmender Liegedauer der Schraube im Knochen ab. Dementsprechend nahm die periostale Kallusdicke innerhalb des neunwöchigen Beobachtungszeitraumes zu. Während innerhalb der ersten drei Wochen der endostale Kallus von Bedeutung für die stabile Verankerung der Schraube im Knochen war, stieg der Einfluss des periostalen Kallus auf die Stabilität der Schrauben-Knochen-Verbindung an. So war neun Wochen postoperativ die periostale Kallusdicke höher als die kortikale Knochendichte drei Wochen postoperativ.

Als vulnerable Phase der Stabilität von Schanzschrauben im Knochen sind die ersten drei Wochen anzusehen, in denen ein Stabilitätsverlust von bis zu 53 % auftrat. Durch eine intensive tägliche Pinpflege konnte das Entstehen von Infektionen weitestgehend vermieden werden und der Entwicklung von septischen Pinlockerungen vorgebeugt werden. Der Schlüssel für die gute Osseointegration von Schrauben in dieser Studie ist möglicherweise in der umfangreichen Pinpflege begründet. Im Gegensatz zur Literatur war keine direkte Resorption und Lockerung sondern sogar eine Steigung der mechanischen Integration in den ersten neun Wochen zu verzeichnen. Daher scheint die klinische Nutzung des Fixateur externe innerhalb eines solchen Zeitfensters eher gering durch eine unmittelbare aseptische Lockerung gefährdet. Therapeutische Ansätze für eine Verbesserung der Osseointegration sind nicht nur direkt postoperativ wesentlich, sondern sollten insbesondere für längerfristige Nutzungen die initial gute osseäre Reaktion erhalten und stabilisieren.

Literaturverzeichnis

- Amling, M. and Delling, G. (1996): Cell biology of osteoclasts and molecular mechanisms of bone resorption, *Pathologie* (vol. 17), No. 5, pp. 358-67.
- Arens, S.; Schlegel, U.; Printzen, G.; Ziegler, W. J.; Perren, S. M. and Hansis, M. (1996): Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits, *J Bone Joint Surg Br* (vol. 78), No. 4, pp. 647-51.
- Aro, H. T. and Chao, E. Y. (1993): Biomechanics and biology of fracture repair under external fixation, *Hand Clin* (vol. 9), No. 4, pp. 531-42.
- Aro, H. T.; Markel, M. D. and Chao, E. Y. (1993): Cortical bone reactions at the interface of external fixation half-pins under different loading conditions, *J Trauma* (vol. 35), No. 5, pp. 776-85.
- Aro, H. T.; Wippermann, B. W.; Hodgson, S. F. and Chao, E. Y. (1990): Internal remodeling of periosteal new bone during fracture healing, *J Orthop Res* (vol. 8), No. 2, pp. 238-46.
- Augat, P.; Burger, J.; Schorlemmer, S.; Henke, T.; Peraus, M. and Claes, L. (2003): Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model, *J Orthop Res* (vol. 21), No. 6, pp. 1011-7.
- Augat, P.; Claes, L.; Hanselmann, K. F.; Suger, G. and Fleischmann, W. (1995): Increase of stability in external fracture fixation by hydroxyapatite-coated bone screws, *J Appl Biomater* (vol. 6), No. 2, pp. 99-104.
- Baddour, L. M.; Christensen, G. D. and Bisno, A. L. (1987): Bacterial concentration correlations in experimental endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*, *J Clin Microbiol* (vol. 25), No. 2, pp. 207-10.
- Barka, T. and Anderson, P. J. (1962): Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium pararosanilin as coupler, *J Histochem Cytochem* (vol. 10), pp. 741-753.
- Beaupre, G. S.; Orr, T. E. and Carter, D. R. (1990): An approach for time-dependent bone modeling and remodeling--theoretical development, *J Orthop Res* (vol. 8), No. 5, pp. 651-61.
- Bengtson, S. and Knutson, K. (1991): The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases, *Acta Orthop Scand* (vol. 62), No. 4, pp. 301-11.
- Biliouris, T. L.; Schneider, E.; Rahn, B. A.; Gasser, B. and Perren, S. M. (1989): The effect of radial preload on the implant-bone interface: a cadaveric study, *J Orthop Trauma* (vol. 3), No. 4, pp. 323-32.
- Bonfield, W. and Li, C. H. (1968): The temperature dependence of the deformation of the bone, *J Biomech* (vol. 1), pp. 323-329.
- Bostman, O.; Hirvensalo, E.; Vainionpaa, S.; Makela, A.; Vihtonen, K.; Tormala, P. and Rokkanen, P. (1989): Ankle fractures treated using biodegradable internal fixation, *Clin Orthop*, No. 238, pp. 195-203.
- Bostman, O.; Hirvensalo, E.; Vainionpaa, S.; Vihtonen, K.; Tormala, P. and Rokkanen, P. (1990): Degradable polyglycolide rods for the internal fixation of displaced bimalleolar fractures, *Int Orthop* (vol. 14), No. 1, pp. 1-8.
- Braun, W. and Ruter, A. (1996): Fracture healing. Morphologic and physiologic aspects, *Unfallchirurg* (vol. 99), No. 1, pp. 59-67.
- Brereton, V. (1998): Pin-site care and the rate of local infection, *J Wound Care* (vol. 7), No. 1, pp. 42-4.
- Briggs, B. T. and Chao, E. Y. (1982): The mechanical performance of the standard Hoffmann-Vidal external fixation apparatus, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 64), No. 4, pp. 566-73.
- Burny, F. (1984): The pin as a percutaneous implantat. general and related studies., *Orthopedics* (vol. 7), No. 4, pp. 610-615.

- Burstein, A. H.; Currey, J.; Frankel, V. H.; Heiple, K. G.; Lunseth, P. and Vessely, J. C. (1972): Bone strength. The effect of screw holes, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 54), No. 6, pp. 1143-56. Order.
- Caja, V. L. and Moroni, A. (1996): Hydroxyapatite coated external fixation pins: an experimental study, *Clin Orthop*, No. 325, pp. 269-75.
- Calderwood, R. G.; Hera, S. S.; Davis, J. R. and Waite, D. E. (1964): A Comparison of the Healing Rate of Bone after the Production of Defects by Various Rotary Instruments, *J Dent Res* (vol. 43), pp. 207-16.
- Chang, C. C. and Merritt, K. (1994): Infection at the site of implanted materials with and without preadhered bacteria, *J Orthop Res* (vol. 12), No. 4, pp. 526-31.
- Chao, E. Y. and Hein, T. J. (1988): Mechanical performance of the standard Orthofix external fixator, *Orthopedics* (vol. 11), No. 7, pp. 1057-69.
- Chao, E. Y.; Kasman, R. A. and An, K. N. (1982): Rigidity and stress analyses of external fracture fixation devices--a theoretical approach, *J Biomech* (vol. 15), No. 12, pp. 971-83.
- Claes, L. E. (1992): Mechanical characterization of biodegradable implants, *Clin Mater* (vol. 10), No. 1-2, pp. 41-6.
- Claes, L. and Hutzschenreuter, P. (1974): The significant difference between the two values of torque for the lag screw and screw with two threaded holes in cortical bone, *Arch Orthop Unfallchir* (vol. 79), No. 4, pp. 347-52.
- Claes, L.; Wolf, S. and Augat, P. (2000): [Mechanical modification of callus healing], *Chirurg* (vol. 71), No. 9, pp. 989-94.
- Clasper, J. C.; Cannon, L. B.; Stapley, S. A.; Taylor, V. M. and Watkins, P. E. (2001): Fluid accumulation and the rapid spread of bacteria in the pathogenesis of external fixator pin track infection, *Injury* (vol. 32), No. 5, pp. 377-81.
- Clasper, J. C.; Parker, S. J.; Simpson, A. H. and Watkins, P. E. (1999): Contamination of the medullary canal following pin-tract infection, *J Orthop Res* (vol. 17), No. 6, pp. 947-52.
- Collinge, C. A.; Goll, G.; Seligson, D. and Easley, K. J. (1994): Pin tract infections: silver vs uncoated pins, *Orthopedics* (vol. 17), No. 5, pp. 445-8.
- Collins, D. H. (1953): Structural changes around nails and screws in human bones, *J Pathol Bacteriol* (vol. 65), No. 1, pp. 109-21.
- Cordero, J.; Munuera, L. and Folgueira, M. D. (1994): Influence of metal implants on infection. An experimental study in rabbits, *J Bone Joint Surg Br* (vol. 76), No. 5, pp. 717-20.
- Cordero, J.; Munuera, L. and Folgueira, M. D. (1996a): Influence of bacterial strains on bone infection, *J Orthop Res* (vol. 14), No. 4, pp. 663-7.
- Cordero, J.; Munuera, L. and Folgueira, M. D. (1996b): The influence of the chemical composition and surface of the implant on infection, *Injury* (vol. 27), No. Suppl 3, pp. SC34-7.
- Cordey, J. (2000): Introduction: basic concepts and definitions in mechanics, *Injury* (vol. 31), No. Suppl 2, pp. S-B1-13.
- Costerton, J. W.; Cheng, K. J.; Geesey, G. G.; Ladd, T. I.; Nickel, J. C.; Dasgupta, M. and Marrie, T. J. (1987): Bacterial biofilms in nature and disease, *Annu Rev Microbiol* (vol. 41), pp. 435-64.
- Costerton, J. W.; Irvin, R. T. and Cheng, K. J. (1981a): The bacterial glycocalyx in nature and disease, *Annu Rev Microbiol* (vol. 35), pp. 299-324.
- Costerton, J. W.; Irvin, R. T. and Cheng, K. J. (1981b): The role of bacterial surface structures in pathogenesis, *Crit Rev Microbiol* (vol. 8), No. 4, pp. 303-38.
- Cotran, R. S. and Remensnyder, J. P. (1968): The structural basis of increased vascular permeability after graded thermal injury--light and electron microscopic studies, *Ann N Y Acad Sci* (vol. 150), No. 3, pp. 495-509.
- D'Auria, J.; Lipson, S. and Garfield, J. M. (1990): Fatal iodine toxicity following surgical debridement of a hip wound: case report, *J Trauma* (vol. 30), No. 3, pp. 353-5.

- David, A.; Pommer, A.; Eitenmuller, J.; Muhr, G. and Hahn, M. P. (1994): Animal experiment study of tensile strength of hydroxylapatite-coated AO/ASIF Schanz screws for external fixators, *Unfallchirurg* (vol. 97), No. 8, pp. 391-8.
- David, A.; Pommer, A.; Muhr, G. and Bulhoff, H. (1992): [External fixator in complicated tibial fracture. Effect of various fixation systems on fracture healing and rate of complications], *Chirurg* (vol. 63), No. 11, pp. 950-7.
- DeJong, M. E.; DeBerardino, M. T.; Brooks, D. E.; Nelson, M. B.; Campbell, A. A.; Bottoni, M. C.; Pusateri, A. E.; Walton, M. R.; Guymon, C. H. and McManus, A. T. (2001): Antimicrobial efficacy of external fixator pins coated with a lipid stabilized hydroxyapatite/chlorhexidine complex to prevent pin tract infection in a goat model, *J Trauma* (vol. 50), No. 6, pp. 1008-14.
- Dickens, J. R.; Bray, D. E. and Palmer, R. H. (1994): An ultrasonic attenuation parameter for investigating the holding power of non-threaded fixation pins in canine femur (in vitro), *Ultrasonics* (vol. 32), No. 1, pp. 65-70.
- Dobbins, J. J.; Seligson, D. and Raff, M. J. (1988): Bacterial colonization of orthopedic fixation devices in the absence of clinical infection, *J Infect Dis* (vol. 158), No. 1, pp. 203-5.
- Dougherty, S. H. and Simmons, R. L. (1982): Infections in bionic man: the pathobiology of infections in prosthetic devices--Part I, *Curr Probl Surg* (vol. 19), No. 5, pp. 217-64.
- Egger, E. L., Histan, M.B., Blass, C.E., Powers, B.E. (1986): Effect of fixation pin insertion on the bone-pin interface., *Vet Surg* (vol. 15), No. 3, pp. 246-252.
- Eitel, F.; Seiler, H. and Schweiberer, L. (1981): Morphological examination of animal-experiment results: comparison with regeneration of the human bone-structure. II. Research results, *Unfallheilkunde* (vol. 84), No. 6, pp. 255-64.
- Finlay, J. B.; Hurtig, M. B.; Hardie, W. R.; Liggins, A. B. and Batte, S. W. (1995): Geometrical properties of the ovine tibia: a suitable animal model to study the pin-bone interface in fracture fixation?, *Proc Inst Mech Eng [H]* (vol. 209), No. 1, pp. 37-50.
- Fraser, R. (1967): Radiant heat burns and operating theatre lamps: a study of the heat required to cause tissue necrosis, *Med J Aust* (vol. 1), No. 24, pp. 1199-202.
- Frost, H. M. (1989): The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II, *Clin Orthop*, No. 248, pp. 294-309.
- Ganz, R.; Perren, S. M. and Ruter, A. (1975): [Mechanical induction of bone resorption], *Fortschr Kiefer Gesichtschir* (vol. 19), pp. 45-8.
- Gerngross, H., Claes, L. (1983): Grundlagen der Stabilität von Fixateur-externe-Osteosynthesen, *Wehrmed Monatsschr*, p. 364.
- Gerwig, W. H., Jr.; Zimmermann, B. and Robles, N. L. (1966): Experimental determination of the thermal effects on blood vessels from high velocity missiles, *Surgery* (vol. 59), No. 6, pp. 1065-8.
- Gordon, J. E.; Kelly-Hahn, J.; Carpenter, C. J. and Schoenecker, P. L. (2000): Pin site care during external fixation in children: results of a nihilistic approach, *J Pediatr Orthop* (vol. 20), No. 2, pp. 163-5.
- Grass, R., Höntzsch, D., Trautmann, A., Wentzensen, A. (1995): External fixation and pin tract infection. Influence of schanz screw design, surface, thickness and mobility of soft tissue and interval of application., *Akt Traumatol* (vol. 25), pp. 72-76. URL: J:\Literatur\Bibliothek\MSSM.enl
- Green, S. A. (1983): Complications of external skeletal fixation, *Clin Orthop*, No. 180, pp. 109-16.
- Green, S. A. and Ripley, M. J. (1984): Chronic osteomyelitis in pin tracks, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 66), No. 7, pp. 1092-8.
- Gristina, A. G. (1987): Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration, *Science* (vol. 237), No. 4822, pp. 1588-95.

- Gristina, A. G. and Costerton, J. W. (1984): Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection, *Orthop Clin North Am* (vol. 15), No. 3, pp. 517-35.
- Gristina, A. G. and Costerton, J. W. (1985): Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 67), No. 2, pp. 264-73.
- Gristina, A. G.; Jennings, R. A.; Naylor, P. T.; Myrvik, Q. N. and Webb, L. X. (1989): Comparative in vitro antibiotic resistance of surface-colonizing coagulase-negative staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* (vol. 33), No. 6, pp. 813-6.
- Gristina, A. G.; Naylor, P. T. and Myrvik, Q. N. (1991): Mechanisms of musculoskeletal sepsis, *Orthop Clin North Am* (vol. 22), No. 3, pp. 363-71.
- Gristina, A. G.; Oga, M.; Webb, L. X. and Hobgood, C. D. (1985): Adherent bacterial colonization in the pathogenesis of osteomyelitis, *Science* (vol. 228), No. 4702, pp. 990-3.
- Grogan, T. J.; Dorey, F.; Rollins, J. and Amstutz, H. C. (1986): Deep sepsis following total knee arthroplasty. Ten-year experience at the University of California at Los Angeles Medical Center, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 68), No. 2, pp. 226-34.
- Halsey, D.; Fleming, B.; Pope, M. H.; Krag, M. and Kristiansen, T. (1992): External fixator pin design, *Clin Orthop*, No. 278, pp. 305-12.
- Hansis, M.; Arens, S. and Wingenfeld, C. (1997): [Rate of infection in trauma surgery. An overview based on recent German language literature], *Unfallchirurg* (vol. 100), No. 6, pp. 457-64.
- Hench, L. L. and Polak, J. M. (2002): Third-generation biomedical materials, *Science* (vol. 295), No. 5557, pp. 1014-7. Order.
- Hermanns, W. (1987): Identification of osteoclasts and their differentiation from mononuclear phagocytes by enzyme histochemistry, *Histochemistry* (vol. 86), No. 3, pp. 225-7.
- Hofmann, G. O. (1992): Biodegradable implants in orthopaedic surgery--a review on the state-of-the-art, *Clin Mater* (vol. 10), No. 1-2, pp. 75-80.
- Hofmann, G. O.; Liedtke, H.; Ruckdeschel, G. and Lob, G. (1990): The influence of bacterial contaminations on the biodegradation of PLA implants, *Clin Mater* (vol. 6), No. 2, pp. 137-50.
- Hohlbach, G.; Schildberg, F. W.; Stalling, F. and Hoppner, W. (1987): [The PDS tension band--a new method of early functional treatment of surgically repaired ligament rupture of the upper ankle joint], *Chirurg* (vol. 58), No. 11, pp. 769-74.
- Höntzsch, D. (1997): Fixateur-externe-Montagen mit dem AO-Rohrsystem, *OP-Journal* (vol. 13), No. 1, pp. 18-21.
- Hoyle, B. D.; Jass, J. and Costerton, J. W. (1990): The biofilm glycocalyx as a resistance factor, *J Antimicrob Chemother* (vol. 26), No. 1, pp. 1-5.
- Huiskes, R.; Chao, E. Y. and Crippen, T. E. (1985): Parametric analyses of pin-bone stresses in external fracture fixation devices, *J Orthop Res* (vol. 3), No. 3, pp. 341-9.
- Hyldahl, C.; Pearson, S.; Tepic, S. and Perren, S. M. (1991): Induction and prevention of pin loosening in external fixation: an in vivo study on sheep tibiae, *J Orthop Trauma* (vol. 5), No. 4, pp. 485-92.
- James, J. and Steijn-Myagkaya, G. L. (1986): Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia, *J Bone Joint Surg Br* (vol. 68), No. 4, pp. 620-4.
- Jukema, G.N. and Hierholzer, G. (1997): Geschichte und Entwicklung der Fixateur-externe-Osteosynthese, *OP-Journal* (vol. 13), No. 1, pp. 4-9.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (1996): *Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 4th edition. ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Kaarsemaker, S.; Walenkamp, G. H. and vd Bogaard, A. E. (1997): New model for chronic osteomyelitis with *Staphylococcus aureus* in sheep, *Clin Orthop*, No. 339, pp. 246-52.
- Karaharju, E. O. and Aalto, K. (1983): The deformation of external fixation devices during loading, *Int Orthop* (vol. 7), No. 3, pp. 179-83.

- Karaharju, E. O.; Aalto, K.; Kahri, A.; Lindberg, L. A.; Kallio, T.; Karaharju-Suvanto, T.; Vauhkonen, M. and Peltonen, J. (1993): Distraction bone healing, *Clin Orthop*, No. 297, pp. 38-43.
- Karaharju, E. O. and Santavirta, S. (1979): Treatment of complicated fractures of the lower leg by osteotaxis, *J Trauma* (vol. 19), No. 10, pp. 719-23.
- Karnezis, I. A.; Miles, A. W.; Cunningham, J. L. and Learmonth, I. D. (1999): Axial preload in external fixator half-pins: a preliminary mechanical study of an experimental bone anchorage system, *Clin Biomech* (Bristol, Avon) (vol. 14), No. 1, pp. 69-73.
- Khalily, C.; Behnke, S. and Seligson, D. (2000): Treatment of closed tibia shaft fractures: a survey from the 1997 Orthopaedic Trauma Association and Osteosynthesis International--Gerhard Kuntscher Kreis meeting, *J Orthop Trauma* (vol. 14), No. 8, pp. 577-81.
- Klaue, K.; Fengels, I. and Perren, S. M. (2000): Long-term effects of plate osteosynthesis: comparison of four different plates, *Injury* (vol. 31), No. Suppl 2, pp. S-B51-62.
- Kornak, U., Delling, G., Mundlos, S. (2003): Molecular mechanisms of regulation of bone density by osteoclasts., *Dtsch Arztebl* (vol. 100), No. 19, pp. 1258-1268.
- Kowalski, M.; Schemitsch, E. H.; Harrington, R. M.; Chapman, J. R. and Swiontkowski, M. F. (1996): Comparative biomechanical evaluation of different external fixation sidebars: stainless-steel tubes versus carbon fiber rods, *J Orthop Trauma* (vol. 10), No. 7, pp. 470-5.
- Krempen, J. F.; Silver, R. A. and Sotelo, A. (1979): The use of the Vidal-Adrey external fixation system. Part 2: The treatment of infected and previously infected pseudarthrosis, *Clin Orthop*, No. 140, pp. 122-30.
- Krischak, G. D.; Janousek, A.; Wolf, S.; Augat, P.; Kinzl, L. and Claes, L. E. (2002): Effects of one-plane and two-plane external fixation on sheep osteotomy healing and complications, *Clin Biomech* (Bristol, Avon) (vol. 17), No. 6, pp. 470-6.
- Lanyon, L. E. and Bourn, S. (1979): The influence of mechanical function on the development and remodeling of the tibia. An experimental study in sheep, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 61), No. 2, pp. 263-73.
- Lanyon, L. E.; Hampson, W. G.; Goodship, A. E. and Shah, J. S. (1975): Bone deformation recorded in vivo from strain gauges attached to the human tibial shaft, *Acta Orthop Scand* (vol. 46), No. 2, pp. 256-68.
- Larsson, K. and van der Linden, W. (1983): Open tibial shaft fractures, *Clin Orthop*, No. 180, pp. 63-7.
- Leonhardt, H. (1990): *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*, 8th edition. ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Lewis, K. M.; Breidenbach, L. and Stader, O. (1993): The Stader reduction splint for treating fractures of the shafts of the long bones. 1942, *Clin Orthop*, No. 293, pp. 3-7.
- Lundskog, J. (1972): Heat and bone tissue. An experimental investigation of the thermal properties of bone and threshold levels for thermal injury, *Scand J Plast Reconstr Surg* (vol. 9), pp. 1-80.
- Lungershausen, W. and Ullrich, P. (1997): [Biological osteosyntheses], *Zentralbl Chir* (vol. 122), No. 11, pp. 954-61.
- Macnab, I. and De Haas, W. G. (1974): The role of periosteal blood supply in the healing of fractures of the tibia, *Clin Orthop* (vol. 105), No. 0, pp. 27-33.
- Maderazo, E. G.; Judson, S. and Pasternak, H. (1988): Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention, *Clin Orthop*, No. 229, pp. 131-42.
- Magyar, G.; Toksvig-Larsen, S. and Moroni, A. (1997): Hydroxyapatite coating of threaded pins enhances fixation, *J Bone Joint Surg Br* (vol. 79), No. 3, pp. 487-9.
- Mahan, J.; Seligson, D.; Henry, S. L.; Hynes, P. and Dobbins, J. (1991): Factors in pin tract infections, *Orthopedics* (vol. 14), No. 3, pp. 305-8.
- Martin, R. B. (2000): Toward a unifying theory of bone remodeling, *Bone* (vol. 26), No. 1, pp. 1-6.

- Masse, A.; Bruno, A.; Bosetti, M.; Biasibetti, A.; Cannas, M. and Gallinaro, P. (2000): Prevention of pin track infection in external fixation with silver coated pins: clinical and microbiological results, *J Biomed Mater Res* (vol. 53), No. 5, pp. 600-4.
- Matthews, L. S.; Green, C. A. and Goldstein, S. A. (1984): The thermal effects of skeletal fixation-pin insertion in bone, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 66), No. 7, pp. 1077-83.
- Matthews, L. S. and Hirsch, C. (1972): Temperatures measured in human cortical bone when drilling, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 54), No. 2, pp. 297-308.
- Moroni, A.; Aspenberg, P.; Toksvig-Larsen, S.; Falzarano, G. and Giannini, S. (1998a): Enhanced fixation with hydroxyapatite coated pins, *Clin Orthop*, No. 346, pp. 171-7.
- Moroni, A.; Caja, V. L.; Egger, E. L.; Trinchese, L. and Chao, E. Y. (1994): Histomorphometry of hydroxyapatite coated and uncoated porous titanium bone implants, *Biomaterials* (vol. 15), No. 11, pp. 926-30.
- Moroni, A.; Caja, V. L.; Maltarello, M. C.; Savarino, L.; Marinelli, F.; Stea, S.; Visentin, M. and Giannini, S. (1997): Biomechanical, scanning electron microscopy, and microhardness analyses of the bone-pin interface in hydroxyapatite coated versus uncoated pins, *J Orthop Trauma* (vol. 11), No. 3, pp. 154-61.
- Moroni, A.; Faldini, C.; Pegreff, F. and Giannini, S. (2002): Fixation strength of tapered versus bicylindrical hydroxyapatite-coated external fixation pins: an animal study, *J Biomed Mater Res* (vol. 63), No. 1, pp. 61-4. Order.
- Moroni, A.; Heikkilä, J.; Magyar, G.; Toksvig-Larsen, S. and Giannini, S. (2001): Fixation strength and pin tract infection of hydroxyapatite-coated tapered pins, *Clin Orthop*, No. 388, pp. 209-17.
- Moroni, A.; Orienti, L.; Stea, S. and Visentin, M. (1996): Improvement of the bone-pin interface with hydroxyapatite coating: an in vivo long-term experimental study, *J Orthop Trauma* (vol. 10), No. 4, pp. 236-42.
- Moroni, A.; Toksvig-Larsen, S.; Maltarello, M. C.; Orienti, L.; Stea, S. and Giannini, S. (1998b): A comparison of hydroxyapatite-coated, titanium-coated, and uncoated tapered external-fixation pins. An in vivo study in sheep, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 80), No. 4, pp. 547-54.
- Naylor, P. T.; Myrviq, Q. N. and Gristina, A. (1990): Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci, *Clin Orthop*, No. 261, pp. 126-33.
- Nazhat, S. N.; Kellomäki, M.; Tormala, P.; Tanner, K. E. and Bonfield, W. (2001): Dynamic mechanical characterization of biodegradable composites of hydroxyapatite and polylactides, *J Biomed Mater Res* (vol. 58), No. 4, pp. 335-43. Order.
- Noble, B. S. and Reeve, J. (2000): Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance, *Mol Cell Endocrinol* (vol. 159), No. 1-2, pp. 7-13.
- Okubo, M.; Kinoshita, T.; Yukimura, T.; Abe, Y. and Shimazu, A. (1979): Experimental study of measurement of regional bone blood flow in the adult mongrel dog using radioactive microspheres, *Clin Orthop*, No. 138, pp. 263-70.
- Orienti, L.; Fini, M.; Rocca, M.; Giavaresi, G.; Guzzardella, M.; Moroni, A. and Giardino, R. (1999): Measurement of insertion torque of tapered external fixation pins: A comparison between two experimental models, *J Biomed Mater Res* (vol. 48), No. 3, pp. 216-219.
- Paivarinta, U.; Bostman, O.; Majola, A.; Toivonen, T.; Tormala, P. and Rokkanen, P. (1993): Intraosseous cellular response to biodegradable fracture fixation screws made of polyglycolide or polylactide, *Arch Orthop Trauma Surg* (vol. 112), No. 2, pp. 71-4.
- Pallan, F. G. (1960): Histological changes in bone after insertion of skeletal fixation pins, *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv* (vol. 18), pp. 400-8.
- Palmer, R. H.; Hulse, D. A.; Hyman, W. A. and Palmer, D. R. (1992): Principles of bone healing and biomechanics of external skeletal fixation, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (vol. 22), No. 1, pp. 45-68.

- Palumbo, C.; Palazzini, S. and Marotti, G. (1990): Morphological study of intercellular junctions during osteocyte differentiation, *Bone* (vol. 11), No. 6, pp. 401-6.
- Partale, K.; Klein, P.; Schell, H.; Bail, H.; Schmidmaier, G.; Schiller, R.; Bragulla, H. and Duda, G.N. (2002): Poly (D,L-Lactide) coating and mechanical loading enhance osseous integration of Schanz' screws - A histological, histochemical and histomorphometrical study in sheep, The 8th meeting of the international society for fracture repair, Toronto, Kanada.
- Perren, S. M. (1979): Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation, *Clin Orthop*, No. 138, pp. 175-96.
- Pettine, K. A.; Chao, E. Y. and Kelly, P. J. (1993): Analysis of the external fixator pin-bone interface, *Clin Orthop*, No. 293, pp. 18-27.
- Petty, W.; Spanier, S.; Shuster, J. J. and Silverthorne, C. (1985): The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 67), No. 8, pp. 1236-44.
- Pommer, A.; David, A.; Barczik, P. and Muhr, G. (1998): [Loosening of Schanz screws in external fixator montage of the lower extremity], *Unfallchirurg* (vol. 101), No. 9, pp. 708-12.
- Pommer, A.; Muhr, G. and David, A. (2002): Hydroxyapatite-coated Schanz pins in external fixators used for distraction osteogenesis : a randomized, controlled trial, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 84-A), No. 7, pp. 1162-6.
- Prat, J.; Juan, J. A.; Vera, P.; Hoyos, J. V.; Dejoz, R.; Peris, J. L.; Sanchez-Lacuesta, J. and Comin, M. (1994): Load transmission through the callus site with external fixation systems: theoretical and experimental analysis, *J Biomech* (vol. 27), No. 4, pp. 469-78.
- Printzen, G. (1996): Relevance, pathogenicity and virulence of microorganisms in implant related infections, *Injury* (vol. 27), No. Suppl 3, pp. SC9-15.
- Prokop, A.; Jubel, A.; Helling, H. J.; Udomkaewkanjana, C.; Brochhagen, H. G. and Rehm, K. E. (2002): New biodegradable polylactide implants (Polypin-C) in therapy for radial head fractures, *Chirurg* (vol. 73), No. 10, pp. 997-1004.
- Rehm, K. E. ; Helling, H.J. and Claes, L. (1989): *Jahrbuch der Chirurgie*, H. Bunte, T. Junginger, A. Holzgreve, A. Biermann, Ed, Zülrich.
- Remedios, A. (1999): Bone and bone healing, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (vol. 29), No. 5, pp. 1029-44, v.
- Respet, P. J.; Kleinman, P. G. and Meinhard, B. P. (1987): Pin tract infections: a canine model, *J Orthop Res* (vol. 5), No. 4, pp. 600-3.
- Rhineland, F. W. (1974): Tibial blood supply in relation to fracture healing, *Clin Orthop* (vol. 105), No. 0, pp. 34-81.
- Ritter, G. and Grunert, A. (1973): [Experimental studies on the mechanical properties of bone with reference to compression osteosyntheses], *Arch Orthop Unfallchir* (vol. 75), No. 4, pp. 302-16.
- Rokkanen, P.; Bostman, O.; Vainionpaa, S.; Vihtonen, K.; Tormala, P.; Laiho, J.; Kilpikari, J. and Tamminmaki, M. (1985): Biodegradable implants in fracture fixation: early results of treatment of fractures of the ankle, *Lancet* (vol. 1), No. 8443, pp. 1422-4.
- Rubin, C. T. and Lanyon, L. E. (1984): Regulation of bone formation by applied dynamic loads, *J Bone Joint Surg Am* (vol. 66), No. 3, pp. 397-402.
- Santavirta, S.; Kontinen, Y. T.; Saito, T.; Gronblad, M.; Partio, E.; Kempainen, P. and Rokkanen, P. (1990): Immune response to polyglycolic acid implants, *J Bone Joint Surg Br* (vol. 72), No. 4, pp. 597-600. Order.
- Schatzker, J. (1995): Osseointegration of metal, *Can J Surg* (vol. 38), No. Suppl 1, pp. S49-54.
- Schatzker, J.; Horne, J. G. and Sumner-Smith, G. (1975a): The effect of movement on the holding power of screws in bone, *Clin Orthop*, No. 111, pp. 257-62.

- Schatzker, J.; Horne, J. G. and Sumner-Smith, G. (1975b): The reaction of cortical bone to compression by screw threads, Clin Orthop, No. 111, pp. 263-5.
- Schatzker, J.; Sanderson, R. and Murnaghan, J. P. (1975c): The holding power of orthopedic screws in vivo, Clin Orthop, No. 108, pp. 115-26.
- Schell, H.; Klein, P.; Opitz, M.; Kandziora, F.; Bragulla, H.; Bail, H. and Duda, G.N. (2002): Influence of unreamed nailing and external fixation on the mechanical conditions during fracture healing, Trans Orthop Res Soc, Dallas, 718**
- Schenk, R. K. and Willenegger, H. R. (1977): Histology of primary bone healing: modifications and limits of recovery of gaps in relation to extent of the defect (author's transl), Unfallheilkunde (vol. 80), No. 5, pp. 155-60.
- Schiebler, T. H., Schmidt, W., Zilles, K. (1999): Anatomie, 8th edition. ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Schmickal, T.; Hochstein, P. and Wentzensen, A. (1999): Behandlung von Unterschenkel-schaftfrakturen im Fixateur externe, Trauma Berufskrankh, No. 1, pp. 240-246.
- Schmolke, B. (2001): [Laboratory diagnosis of osteoporosis], Orthopade (vol. 30), No. 7, pp. 425-36.
- Schwarz, N. and Newald, J. (1981): [The experimental measurement of torque and axial force of 6.5 mm ASIF lag screws in fixation of femoral neck fractures (author's transl)], Arch Orthop Trauma Surg (vol. 98), No. 1, pp. 57-60.
- Seitz, W. H., Jr.; Froimson, A. I.; Brooks, D. B.; Postak, P.; Polando, G. and Greenwald, A. S. (1991): External fixator pin insertion techniques: biomechanical analysis and clinical relevance, J Hand Surg [Am] (vol. 16), No. 3, pp. 560-3.
- Sisk, T. D. (1983): External fixation. Historic review, advantages, disadvantages, complications, and indications, Clin Orthop, No. 180, pp. 15-22.
- Steinmann, S. G. (1996): Metal implants and surface reactions, Injury (vol. 27), No. Suppl 3, pp. SC16-22.
- Stürmer, K. M. (1996): Pathophysiology of disrupted bone healing, Orthopäde (vol. 25), No. 5, pp. 386-93.
- Teitelbaum, S. L. (2000): Bone resorption by osteoclasts, Science (vol. 289), No. 5484, pp. 1504-8.
- Tscherne, H. and Oestern, H. J. (1982): [A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures (author's transl)], Unfallheilkunde (vol. 85), No. 3, pp. 111-5.
- Uhthoff, H. K. and Germain, J. P. (1977): The reversal of tissue differentiation around screws, Clin Orthop, No. 123, pp. 248-52.
- Ungethum, M.; Blomer, W. and Reichle, V. (1983): [Experimental study of improved threading of bone screws], Aktuelle Traumatol (vol. 13), No. 3, pp. 128-32.
- Voos, K.; Rosenberg, B.; Faghi, M. and Seligson, D. (1999): Use of a tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate pin sleeve for the prevention of pin-tract infection in goats, J Orthop Trauma (vol. 13), No. 2, pp. 98-101.
- Waldeyer, A., Mayet, A. (1993): Anatomie des Menschen, 16th edition. ed., de Gruyter, Berlin.
- Ward, P. (1998): Care of skeletal pins: a literature review, Nurs Stand (vol. 12), No. 39, pp. 34-8.
- Wenda, K. and Runkel, M. (1996): [Systemic complications in intramedullary nailing], Orthopade (vol. 25), No. 3, pp. 292-9.
- Wikenheiser, M. A.; Markel, M. D.; Lewallen, D. G. and Chao, E. Y. (1995): Thermal response and torque resistance of five cortical half-pins under simulated insertion technique, J Orthop Res (vol. 13), No. 4, pp. 615-9.
- Wolf, E., Kache, J., Mayer, Th., Schubert, J., Kleditzsch, J., Beer, W., Hellinger, J. (1982): Investigations into the maturation speed of osteons., Z Orthop (vol. 120), pp. 650-656.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Duda für die intensive Betreuung meiner Arbeit und seiner Fähigkeit mich konsequent voran zu treiben danken. Ohne die finanzielle Unterstützung, die er ermöglichte, hätte ich mich nicht in diesem Maße auf die Arbeit konzentrieren können.

Der Charité danke ich für die erhaltene studentische Forschungsförderung.

Klas Partale danke ich für die wissenschaftliche Anleitung und Betreuung bei der Planung, Durchführung und Auswertung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt Hanna Schell für ihre prompte und konstruktive Kritik bei der Entstehung des Manuskriptes sowie ihr unermüdliches Lesen.

Gabriele Hardung, Marzena Princ und Camilla Bergmann danke ich für ihre kompetente Anleitung und Hilfe im Histologielabor.

Bei meinen Mitdoktoranden möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Danke, dass ich an manchen Tagen erst bei Tageslicht im Labor erscheinen musste.

Ganz vielen Dank speziell an Sarah Muchow, zusammen waren wir ein unschlagbares Team im Histologielabor und in den unendlichen Stunden in der Bildanalyse.

Frau Dr. B. Wegener danke ich für die intensive Zusammenarbeit bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Meiner Familie danke ich für ihr unerschütterliches Vertrauen in mich und die Unterstützung des Studiums.

Lebenslauf

06.06.1979	geboren in Rüdersdorf bei Berlin
1986 – 1992	Ernst-Thälmann-Grundschule, Fürstenwalde
1992 – 1999	Städtisches Gymnasium „Werner Seelenbinder“, Fürstenwalde
Juli 1998	Teilnehmer an der Deutschen Schülerakademie (gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und vom Stifterverband für Deutsche Wissenschaft, Träger: Verein Bildung und Begabung e.V.)
Juni 1999	Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
seit Oktober 1999	Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
September 2001	Ärztliche Vorprüfung
Juni 2002	Beginn der Promotionsarbeit an der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Charité Campus Virchow Klinikum
August 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
20.08.2004	Geburt meines Sohnes Lukas
März / April 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2005	Beginn des Praktischen Jahres in der Park-Klinik Weißensee in Berlin

Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift von mir selbst und ohne Hilfe Dritter verfaßt wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich versichere, keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und angegebenen Literaturstellen verwendet zu haben.

Berlin, den 20.06.2005